

Année 1971

N°

131

Thèse présentée par
Mademoiselle Elisabeth OSIADLY
née le 2 février 1945, à Villeurbanne (Rhône)

Soutenue le

Môles hydatiformes et Chorioépithéliomes

(à propos de 31 observations personnelles)

Maternité du Centre Hospitalier de Montfermeil

Président de Thèse :

Monsieur le Professeur LEPAGE

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS V
NECKER - ENFANTS MALADES

ANNEE 1971

T H E S E

N°

POUR LE

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

P A R

Mademoiselle OSIADLY Elisabeth

Née le 02 février 1945 à VILLEURBANNE (Rhône)

Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :



M O L E S H Y D A T I F O R M E S E T

C H O R I O E P I T H E L I O M A T O S E S

(A propos de 31 observations personnelles.)

Maternité du Centre Hospitalier de Montfermeil.

Président : Monsieur le Professeur LEFAGE.



A Monsieur le Professeur LEPAGE

Professeur à la Faculté de PARIS

Membre de l'Académie de Médecine

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux

qui m'a fait l'honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse,

A Monsieur le Docteur BONHOMME

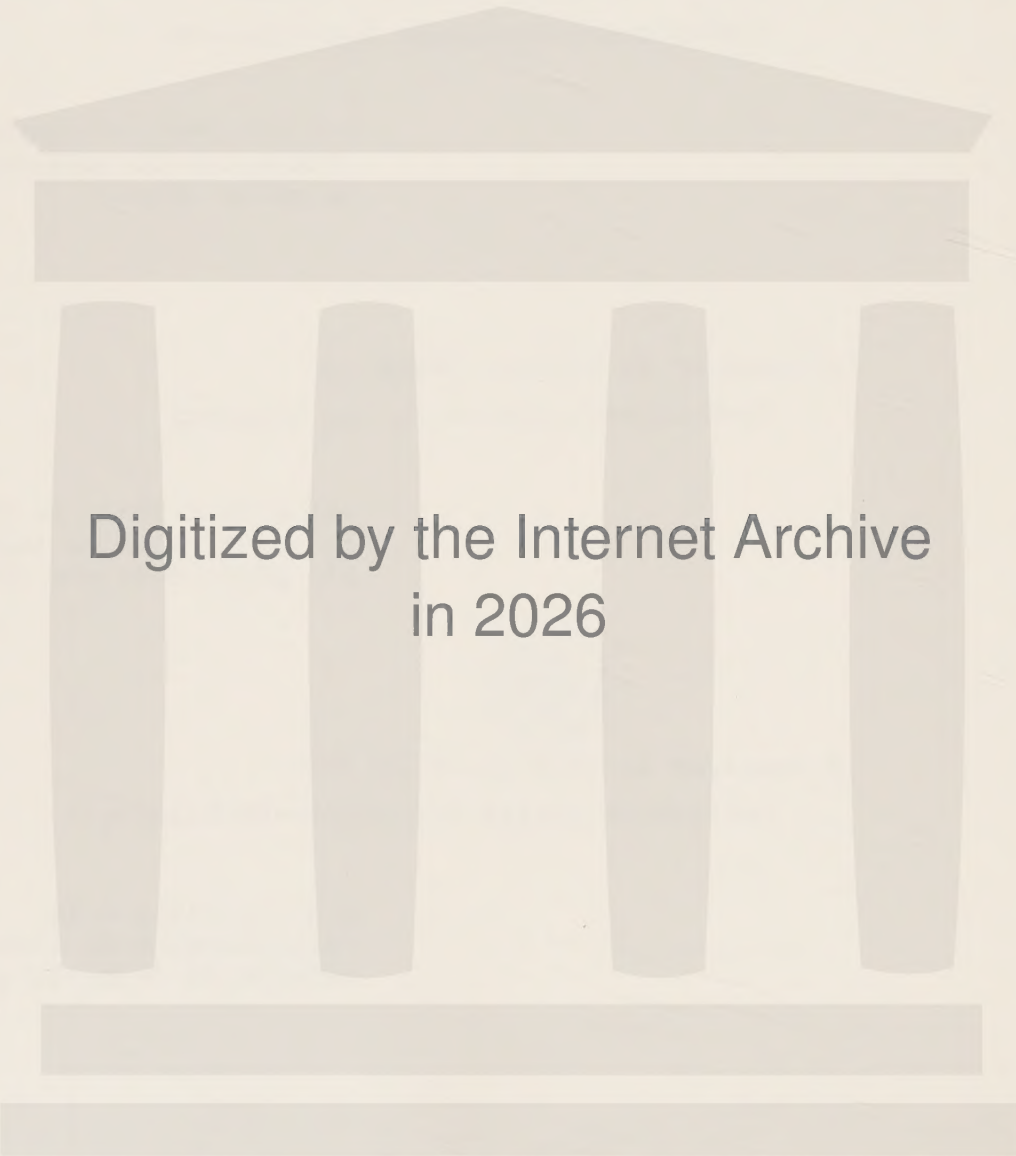
Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux

qui a bien voulu me fournir
le sujet de cette thèse et
m'a guidé dans son élaboration

A Monsieur le Professeur DE BRUX

Professeur Agrégé d'Anatomie-Pathologique

qui m'a aidée à la
compréhension de l'anatomie
pathologie de cette question



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556014_0011

A mes Maîtres dans l'Externat :

Monsieur le Docteur LANCE

Monsieur le Professeur DUPARC

Monsieur le Docteur SIMON

Monsieur le Docteur HINAUT

Monsieur le Professeur DEROT

Monsieur le Professeur ALISON

Monsieur le Professeur WELTI

Monsieur le Docteur BONHOMME

A mes Parents

qui m'ont permis de mener à bien
ces études.

A mon Frère.

MOLES HYDATIFORMES ET
CHORIO-EPITHELIOMES.

(A propos de 31 observations personnelles)

- P L A N -

I - INTRODUCTION.

II - GENERALITES.

- Morphologie et comportement du trophoblaste normal.
- Définitions : - macroscopique
 - microscopique
- Historique.
- Fréquence.

III - DIAGNOSTIC CLINIQUE.

- 1)- Métrorragies.
- 2)- Examen Clinique.
- 3)- Par ailleurs...

IV - DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE.

- 1)- Etude du taux des Prolans.
- 2)- Dosage des stéroïdes urinaires.

V - FORMES CLINIQUES DE LA MOLE.

VI - EVOLUTION DE LA MOLE.

A- Evolution favorable.

- 1- Problème de surveillance: clinique
biologique

- 2- Evolution favorable: la plus fréquente...

3- Complications autres qu'une évolution maligne.

4- Ultérieurement...

B- Evolution défavorable.

1- Présentation de 3 observations.

2- Etude :-des circonstances de survenue.

-du facteur âge.

- de la parité.

- du délai avortement-chorioépithéliome.

3- Signes Cliniques.

4- Signes Biologiques.

5- Complications.

VII - ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

A- Macroscopie.

B- Microscopie.

VIII - TRAITEMENT DE LA MOLE.

A- Conduite à tenir:avant,pendant et après l'expulsion
de la mole.

B- Ultérieurement:

- La courbe de Prolans tend vers zéro.

- La courbe de Prolans ne se normalise pas.

IX - TRAITEMENT DU CHORIOEPITHELIOME.

1- Chirurgie.

2- Chimiotherapie.

3- Association des 2 méthodes.

X - CONCLUSION.

I N T R O D U C T I O N

Les problèmes posés par la môle hydatiforme et le chorio-épithéliome restent souvent sans réponse et opposent encore les opinions les plus divergentes.

Etant donné le nombre important de cas observés ces 15 dernières années dans le service, nous avons pensé verser au dossier "môles et chorio-épithéliomes" quelques réflexions au point de vue clinique, évolutif et thérapeutique.

Ce travail porte sur 31 cas de grossesse molaire parmi lesquelles nous avons observé : 2 môles disséquantes
et 1 chorio-épithéliome.

II -. GENERALITES

La môle hydatiforme, la môle disséquante ou chorioadénome destruens et le choriocarcinome ou chorioépithéliome sont des aspects différents de la maladie du trophoblaste.

1°) MORPHOLOGIE ET COMPORTEMENT DU TROPHOBLASTE NORMAL

Un rappel de la morphologie et du comportement du trophoblaste normal permettra de mieux comprendre les caractéristiques de ses formes pathologiques :

Le trophoblaste se développe à partir de la couche périphérique de l'ovule fécondé. Il se dédouble rapidement en deux rangées cellulaires :

- l'une superficielle : le syncytiotrophoblaste
- l'autre profonde : le cytotrophoblaste.

Ensuite doublé d'une lame mésoblastique, il prend le nom de chorion et prolifère en formant des bouquets de villosités qui assurent la nidation de l'oeuf dans l'endomètre.

Le trophoblaste physiologique se distingue par :

- la fonction endocrine des villosités choriales. Les gonadotrophines chorioniques présentes dans le sang et les urines sont l'indice de l'existence de tissu trophoblastique actif dans l'organisme.
- le caractère invasif des villosités choriales qui peuvent traverser la couche déciduale et pénétrer dans le myomètre.
- la fréquence des "embolies" choriales aux cours des grossesses normales, secondaires à l'action érosive des villosités sur les vaisseaux maternels. Ces embols n'entraînant pas en général de manifestation clinique.

2°) DEFINITIONS

- Macroscopiquement

La môle hydatiforme se définit classiquement comme la dégénérescence kystique des villosités choriales.

Cette dégénérescence gagne souvent la totalité ou la plus grande partie du placenta. Dans ce cas, l'embryon meurt à un stade précoce et disparaît.

Plus rarement la dégénérescence reste limitée à une partie du placenta, l'embryon meurt plus tard et se momifie.

- Microscopiquement

La vésicule molaire se caractérise par : la dégénérescence hydropique du stroma, la rareté ou l'absence de vaisseaux, une prolifération plus ou moins importante du trophoblaste.

3°) HISTORIQUE

La môle hydatiforme semble connue depuis des temps très anciens.

- HIPPOCRATE reconnaissait déjà la dégénérescence kystique comme une cause d'avortement.

- RUYSCH en 1691 décrit la môle comme un parasite appartenant au placenta.

- A la même époque, de GRAAF pense que le follicule ovarien est responsable de la môle.

- C'est à MARCHAND en 1895 que l'on doit la description de l'affection telle qu'elle est actuellement connue.

- Enfin la fondation en 1946, aux Etats-Unis de l'Albert Mathieu Memorial Chorio-épithélioma Registry a apporté une contribution importante à l'approfondissement des connaissances de la maladie trophoblastique.

4°) FREQUENCE

Dans le service nous avons observé en 15 ans, 31 cas de môles hydatiformes sur un total de 12.284 grossesses, ce qui correspond à une fréquence de 2,5 ‰.

Les 12.284 grossesses suivies se décomposent en :

- 10.865 accouchements
- 2.393 avortements spontanés ou provoqués
- 46 grossesses extra-utérines.

Sur les 31 cas de môles nous avons eu 2 môles disséquant (ou chorio-adénome destruens), et 1 chorio-épithéliome.

En comparant les chiffres que nous obtenons dans notre étude à ceux publiés dans la littérature, nous constatons que la fréquence des avortements môlares semble nettement supérieure la fréquence couramment admise étant 0,5 à 1 ‰ (NOVAK, BAGSHANE). Cependant dans la série de 32 cas que BRET a publié en 1962, il retrouve une fréquence de 3,8 ‰.

Cet écart apparent peut, peut être s'expliquer par le grand nombre d'avortements môlares passant inaperçus à l'examen macroscopique. Dans notre série, nous avons eu ainsi la surprise de découvrir 7 cas de môles qui seraient passées inaperçues sans l'examen anatomopathologique systématique. 7 cas sur 31 cela correspond à une fréquence de 23 % ce qui est énorme !... Un quart des môles sont dans notre série de découverte histologique.

En ASIE et dans les pays en voie de développement, la fréquence des môles semble nettement plus élevée : 5 ‰ (ANAHAN). Parmi les malades venant dans le service il y a une bonne part de Nord-Africains... on aurait pu penser que là se trouvait l'explication de la relative grande fréquence des avortements môlares dans le service. Or lorsque nous reprenons les dossiers nous constatons que seulement 1/5 des cas de môles sont survenus chez des Nord-Africaines... l'explication n'est donc pas là !

III -. DIAGNOSTIC CLINIQUE

A l'exception d'un cas, le symptôme révélateur a toujours été dans notre série la survenue de :

1°) Métrorragies

Cela concorde avec les observations des auteurs français (BRST, BERGER, PIGAUD et GARNIER, FALLIEZ et GERMEZ) et étrangers (CARTOUX, ACOSTA SISON, TIEN SUAH PING).

Les métrorragies sont apparues : tantôt précocement, dès la fin du premier mois de grossesse, tantôt plus tardivement au cours du 6ème mois. Dans un cas, les métrorragies sont même survenues après 11 mois d'amenorrhée! Cependant comme le montre la Courbe B, c'est au cours des trois premiers mois de grossesse que les métrorragies surviennent le plus souvent.

Ces métrorragies présentent des caractères très variables en ce qui concerne :

- leur aspect : tantôt il s'agit de sang noirâtre,
poisseux

- tantôt de sang rouge.

- leur abondance : parfois minime ou au contraire abondante d'emblée entraînant un état d'anémie aiguë, nécessitant transfusion et évacuation utérine immédiate. Ce fut le cas 2 fois dans notre série (Cs n° 15 et 17. Le plus souvent cependant, elle inquiètent la femme par

leur répétition et leur abondance croissante.

Ces métrorragies apparues au cours du premier trimestre de la grossesse font évoquer le plus souvent la possibilité d'un avortement banal, elles conduisent cependant à l'examen clinique, et à la demande d'examen complémentaires qui

permettent parfois d'évoquer le diagnostic.

2°) Examen clinique

a) le volume utérin peut parfois orienter le diagnostic.

L'augmentation de volume du corps utérin, plus importante que ne le voudrait le terme théorique de la grossesse est retrouvée dans 30 à 50 % des cas par les auteurs que nous avons déjà cités, tandis qu'un faible volume utérin est signalé dans 15 à 25 % des cas.

En ce qui nous concerne nous avons retrouvé dans 14 cas sur 31 un volume nettement supérieur au terme théorique, dans 5 cas un volume utérin, au contraire, nettement plus faible que ce que laissait prévoir la date des dernières règles.

Enfin 6 fois le volume utérin était en rapport avec l'âge présumé de la grossesse.

Ces constatations coïncident donc tout-à-fait avec les résultats publiés dans la littérature.

b) la consistance molle de l'utérus est un argument en faveur du diagnostic mais en fait très inconstant. Pour notre part nous ne l'avons retrouvé avec netteté que 2 fois. A noter que dans 2 cas également nous avons constaté l'existence d'un utérus particulièrement tonique.

c) L'examen des annexes permet parfois de mettre en évidence la présence de kystes lutéiniques.

Dans 5 cas, la palpation des culs de sac vaginaux a mis en évidence l'existence de kystes de l'ovaire uni ou bilatéraux.

2 fois l'existence d'un kyste de l'ovaire a été mise en évidence dès le premier examen, le kyste disparaissant après l'avortement molaire sans aucun traitement (Obs n°4 et n°12)

1 fois au contraire des masses kystiques bilatérales sont apparues un mois après l'expulsion de la môle. C'est le cas de :

l'observation N°26 : Madame K.B... âgée de 46 ans, entre dans le service en mars 1968 pour métrorragies et douleurs pelviennes survenant au cours du 8ème mois d'une 9ème grossesse .

A l'examen :

- l'utérus est en rapport avec une grossesse de 5 mois.
- les culs de sac sont libres.
- le col est perméable.

On retrouve du placenta dans le col.

Le curetage pratiqué alors ramène des débris placentaires présentant un aspect de dégénérescence molaire. Cette dernière est confirmée par l'examen anatomopathologique pratiqué par le Professeur J. de BRUX :

" Dégénérescence molaire du placenta. Aucune suspicion de malignité".

le taux de Prolans : 20, 40 et 53 jours après l'expulsion de la môle est négatif (< 3 U. OL/l). Malgré ces résultats on a la surprise, un mois après l'avortement de voir se développer des masses kystiques bilatérales dans les culs de sac.

En raison :

- de la persistance des kystes après les règles.
- de l'âge de la malade : 46 ans.
- de sa parité : elle a 8 enfants.

On décide de pratiquer une hystérectomie avec annexectomie bilatérale. L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire montre une "atrophie utérine et annexielle diffuse".

Enfin dans les deux derniers cas il s'agissait d'une môle disséquante.

Dans l'observation N°16, (voir p.63) les kystes ovariens sont apparus 4 jours après l'expulsion de la môle. Ceux-ci : deux volumineux kystes antérieurs et très mobiles, ont persisté deux mois et n'ont régressé qu'après la première cure de Méthotrexate.

Dans l'observation N°11 (voir p.26) un kyste de l'ovaire droit s'est développé un mois après l'expulsion de la môle et s'est prolaboré dans le Douglas donnant au toucher la sensation d'une masse douloureuse dans le cul-de-sac.

Il faut noter qu'il existait également des kystes ovariens dans le cas de chorio-épithéliome, : (obs. N°25, p.36). Ceux-ci passés inaperçus à l'examen clinique ont été découverts à l'intervention.

Si nous comparons la fréquence de 16,5 % de kystes ovariens que nous avons observé dans notre série de 31 cas, aux chiffres publiés, nous constatons que ces derniers sont des plus variables. Les kystes ovariens sont en effet retrouvés dans 4 % des cas par SWALDERAAK, tandis que d'autres affirment les retrouver dans 90 % des cas.

Avec PIGEAUD nous remarquons que les kystes apparaissent parfois après l'expulsion de la môle : 3 cas sur 5 dans notre série. Notons également que 2 fois ces kystes accompagnaient le développement d'une môle disséquante : faut-il en conclure que le développement de kystes ovariens après un avortement molaire est un signe de mauvais augure ? Cela nous a conduit à une attitude prudente dans le cas de Madame KEE... (Obs. N°26, p.7).

Pour notre part, nous n'avons pas observé de complications dues à ces kystes lutéiniques.

3°) Par ailleurs

a) l'expulsion de vésicules, si elle est un signe de valeur n'est que rarement un signe précoce, le plus souvent en effet, elle ne précède que de quelques heures l'expulsion de la môle. Dans la série étudiée, trois fois l'expulsion de vésicules a précédé l'avortement ou le curetage, mais jamais ce signe n'a été la première manifestation de la grossesse molaire, il était en effet toujours précédé par les métrorragies.

b) Enfin c'est parfois l'apparition d'un syndrome toxique au cours des trois premiers mois de la grossesse qui attire l'attention.

Dans 7 cas (Obs. N° 1 - 4 - 12 - 14 - 15 - 16 - 17) nous avons noté l'existence de vomissements plus ou moins importants mais 2 fois seulement ceux-ci ont sévèrement retenti sur l'état général de la femme nécessitant une rééquilibration hydro-électrolytique. Ces 2 cas s'accompagnaient également d'une néphropathie gravidique avec H.T.A. et albuminurie et l'une de nos malades présentait même lors de l'avortement molaire un véritable état de mal éclamptique.

C'est le cas de :

l'observation N°15 :

Madame LEP..., 3ème geste, âgée de 28 ans, sans antécédent notable est hospitalisée dans le service le 17-4-65 au 4ème mois de grossesse, en raison de vomissements importants ayant entraîné un amaigrissement de 12 kgs et un état de déshydratation sévère.

La malade présente également depuis la fin du 2ème mois de gestation des métrorragies, celles-ci augmentent progressivement d'abondance et s'accompagnent de contractions utérines.

A l'examen :

- le col est fermé.
- les culs de sac sont libres.
- l'utérus est gravide, de consistance normale mais présente un développement asymétrique (14 et 16 cm de hauteur utérine).
- la T.A. est à 15/10.
- le taux de Prolans demandé revient à 80.000 U : la môle est pratiquement certaine c'est alors que le 2-5-65, la malade présente un état de mal éclamptique : 6 crises comitiales se succèdent ainsi au rythme d'une par heure mal réle traitement institué comprenant : Sulfate de Magnésie - Arfonad - Dolosal.

La T.A. est alors de 27/15.

Puis survient l'expulsion d'une môle hydatiforme de 1000g. Après l'expulsion, 8 nouvelles crises se succèdent à la même cadence que précédemment malgré le Gardénal et l'rifol.

A la 14ème crise après 10 cg de Penthotal I.V. on décide de déconnecter la malade. Elle reçoit alors : 10 cg de Gardénal par heure et 10 cg de Penthotal et une demi-ampoule

d'hexaméthonium I.V. lors des crises. Celles-ci disparaissent rapidement et l'état de la malade s'améliore. 4 jours plus tard on arrête les perfusions. L'état de Madame LEP... étant satisfaisant.

L'examen anatomo-pathologique précise qu'il s'agit d'une môle type II.III de Hertig.

La surveillance du taux de Hrolans a été poursuivie pendant un an, en juillet 65 le taux étant encore à 104U. la malade a été mise au Diénestrol et à partir de ce moment les résultats ont toujours été négatifs.

Dans les suites il n'y a rien à signaler.

Observation N°16

Madame MAC... âgée de 30 ans deuxième geste, sans antécédent particulier, entre dans le service le 14-3-66, au 3ème mois de grossesse en raison d'un amaigrissement de 6 kgs, secondaire à des vomissements importants.

Le 8-5-66, au terme de 5 mois, elle est hospitalisée une nouvelle fois en raison d'une hémorragie s'accompagnant de contractions utérines et de douleurs lombaires.

A l'examen

- la hauteur utérine est de 26 cm.
- on ne retrouve ni bruits du coeur, ni ballottement fœtal
- la malade est pâle, le pouls est à 88 par minute, la T.A. à 16/9.
- le contenu utérin ne montre rien et l'on retrouve de l'alburine dans les urines.

Le lendemain après perfusion de Syntocinon, la malade expulse en plusieurs fois 2000g de placenta molaire. On vérifie ensuite la vacuité utérine par curage digital puis à la grosse curette mousse. Après 5 U. de posthypophyse et une ampoule de Methergin (0,2 mg) on obtient une bonne rétraction utérine.

L'examen histologique pratiqué par le Professeur de BRUX met en évidence un aspect de "môle active correspondant à la classification III de HERTIG.

Quatre jours plus tard, sont apparus deux volumineux kystes ovariens qui ne disparaîtront qu'après la 1ère cure de Méthotrexate. Cette malade, en effet, présentera comme nous le verrons plus loin une môle disséquante dans les suites de son avortement molaire...

Quel est le mécanisme de ce syndrome toxique ?

Les avis sont partagés :

- Pour STALBBAK, ce syndrome serait propre aux môles d'accroissement rapide, à celles dont l'évolution s'accompagne d'un taux élevé de gonadotrophines et d'un abaissement très net du taux des oestrogènes.
- Pour LEFACE l'H.T.A. serait liée à la présence dans le sang maternel d'une substance vasopressive d'origine placentaire.

Le nombre limité de cas dont nous disposons ne nous permet pas de conclure.

IV -. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

1°) Etude du taux des prolans.

C'est l'élément de base, essentiel au diagnostic. Ce taux est à interpréter en fonction de l'anamnèse et des signes cliniques.

Il importe de confier toujours les dosages au même laboratoire, ce qui permet de comparer les résultats obtenus.

^{nous}
En ce qui concerne tous nos examens ont été faits dans les laboratoires de M^r. HINGLAIS. Ces derniers considèrent la môle comme certaine lorsque le taux de Prolans B est supérieur à 100.000 U.OL/l.

L'unité ovaire-lapine étant la plus petite quantité d'hormone qui en une seule injection détermine chez la lapine vierge de 2 kilogs environ, 48 heures après l'injection, la formation d'au moins un follicule hémorragique sur un des deux ovaires :

Entre 60 et 100.000 U. les possibilités d'erreur sont minimales : 1 à 2 %.

Au-dessous de 60.000 U., il n'est plus permis de conclure à l'existence d'une môle. Il s'agit alors de môles incomplètes ou de môles en phase d'involution, parfois même d'ocufs môlaires morts avec titre hormonal très faible ou nul.

Dans la série que nous étudions le taux de Prolans B a été demandé 10 fois avant l'avortement molaire : les chiffres obtenus variaient de 20 U. à 80.000 U.OL/l.

Il faut noter qu'un taux initial élevé de Prolans n'implique nullement une évolution maligne ultérieure. Ainsi, comme le montre le tableau C ce ne sont pas les malades ayant eu les prolanémies les plus importantes qui ont présenté une

évolution défavorable par la suite.

Il faut également noter que dans 3 des 4 cas présentant une prolanémie > 60.000 U/l la surveillance biologique suivant l'expulsion de la môle a mis en évidence la lenteur de la normalisation du taux de Prolans.

Devant la persistance de titres élevés nous avons mis ces 3 malades, sur les conseils de MM. HINGLAIS, au traitement oestrogénique : DIENESTROL 40 mg/j. ; les taux de Prolans se sont négativés par la suite. Ce sont les seuls cas avec le chorio-épithéliome ayant nécessité un traitement oestrogénique (voir les courbes D, E, F, d'élimination des Prolans).

Les titres élevés de Prolans semblent donc en rapport avec une virulence particulière du tissu trophoblastique, sans qu'il soit toutefois possible d'en tirer aucun argument pronostic.

2°) Dosage des stéroïdes urinaires (voir tableau G)

Leur valeur est très discutée.

Le taux de PREGNANDIOL en particulier a été étudié :

Par FIGEALD d'une part qui retrouve des taux élevés, HINGLAIS pense au contraire qu'une excrétion nulle ou anormalement faible peut fournir un appoint utile au dosage du Prolan B, en faveur du diagnostic de môle, passé le 3ème mois de grossesse.

Dans la série de cas que nous étudions, 5 fois seulement les dosages hormonaux urinaires ont été demandés avant l'avortement molaire.

Comme le montre le tableau G en ce qui concerne le PREGNANDIOL nous trouvons des taux plutôt faibles mais sans qu'il soit possible d'en tirer une règle générale pouvant contribuer au diagnostic de môle hydatiforme.

L'étude de l'élimination des autres métabolites urinaires ne permet pas de conclure à une modification significative des oestrogènes, 17 cétostéroïdes, des corticoïdes totaux (voir tableau G).

Elle montre le plus souvent une chute progressive permettant de conclure à une interruption gravidique.

AU TOTAL

Le diagnostic de môle hydatiforme reste donc difficile avant l'expulsion... en effet nous n'avons jamais observé de môle donnant un taux de Prolans supérieur à 100.000 U permettant d'affirmer le diagnostic.

Il s'agit plutôt d'un faisceau d'arguments : métrorragies, taux élevé de Prolans B, hauteur utérine supérieure à la normale, syndrome toxique, dosages hormonaux urinaires faisant craindre une interruption gravidique, qui fait évoquer le diagnostic et éventuellement prendre la décision de déclencher l'avortement.

Dans la série étudiée, le diagnostic était méconnu au moment de l'expulsion dans 21 cas (soit 2/3 des cas).

En fait le diagnostic au moment de l'expulsion est fréquent (14 cas). Il s'agit de malades hospitalisées en urgence pour métrorragies, apparues parfois plusieurs semaines auparavant et souvent traitées comme menace d'avortement spontané ; l'expulsion du placenta survenant dans les heures qui suivent l'hospitalisation.

Cependant l'examen macroscopique du placenta ne suffit pas toujours à faire le diagnostic de môle. Et les cas ne sont pas rares (7 dans notre série) où l'on a la surprise au retour de l'examen histologique de découvrir qu'une môle était passée inaperçue à l'examen macroscopique. Il faut noter que dans la série que nous étudions, les

môles ainsi découvertes ont toujours été bénignes , type I, II, ou III de HERTIG et n'ont jamais présenté d'évolution défavorable. Mais ce n'est là qu'une constatation intéressant un nombre limité de cas et il semble bien qu'il n'en est pas toujours ainsi... Il est en effet probable que les choriocarcinomes décrits comme primitifs sont, en fait, secondaires à une môle passée inaperçue à l'examen macroscopique... d'où l'utilité des examens histologiques systématiques des débris placentaires.

V -. FORMES CLINIQUES DE LA DOLE.

1°) Suivant l'âge.

La répartition des cas dans la série que nous étudions est la suivante :

- Moins de 20 ans	5 cas, soit 17,2 %
- de 20 à 30 ans	14 cas, soit 48,27 %
- de 30 à 40 ans	7 cas, soit 24,13 %
- au-delà de 40 ans	3 cas, soit 10,3 %

Si nous comparons les chiffres que nous trouvons à ceux publiés par BRET pour une série de 32 cas :

AGE	BRET		BONHOMME	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Moins de 20 ans	2	7,1	5	17,2
De 20 à 30 ans	17	60,7	14	48,27
De 30 à 40 ans	5	17,8	7	24,13
≥ à 40 ans	4	14,2	3	10,3

Nous constatons la fréquence particulièrement grande des mûles entre 20 et 30 ans et à un degré moindre entre 30 et 40 ans.

Nous constatons dans notre série une fréquence nettement plus grande chez la très jeune femme (moins de 20 ans) et un chiffre un peu plus faible chez les femmes de 40 ans et plus. A noter que le pourcentage de 10,3 % trouvé n'est nullement négligeable, compte tenu

de la nette diminution du nombre des grossesses à cet âge.

Nous rapportons ici 3 observations de môle observées chez des femmes âgées respectivement de 43, 46 et 40 ans.

Observation N°17

Madame RIS... âgée de 43 ans, 6ème geste est vue en consultation au terme de 2 mois pour métrorragies de sang noir, peu abondantes mais quotidiennes depuis le début du 2ème mois de grossesse.

Ces métrorragies s'accompagnent de nausées et de vomissements et d'un fébricule vespéral.

A l'examen : utérus de la taille d'un pamplemousse, de consistance ferme, douloureux à la mobilisation. Un taux de Prolans est demandé : on retrouve 50.000 U.OL/l. M. HINGLAIS évoque alors la possibilité d'une môle.

La malade est revue 10 jours plus tard, on retrouve alors une hauteur utérine à 20 cm (terme de 2 mois 1/2). Malgré cette hauteur utérine on ne retrouve pas de bruits du cœur.

Le pouls est à 110. La T.A. à 16/9.

Un nouveau dosage retrouve 60.000 U.OL/l. La môle étant plus que probable on décide l'évacuation utérine après pose de lamineaires.

Madame RIS... expulse une môle non embryonnée de 1500g le 15-11-66.

L'examen anatomo-pathologique précise qu'il s'agit d'un type II-III de HERTIG.

Des contrôles biologiques sont pratiqués régulièrement. Trois semaines après l'avortement môleire on retrouve encore 2000 U. de Prolans B.

Madame RIS... est mise au traitement oestrogénique : 40 mg de DIENESTROL par jour. Quatre mois et demi après expulsion de la môle, le taux de Prolans B est négatif ($< 34/1$). La surveillance biologique est poursuivie pendant 1 an 1/2. Les taux de Prolans B étant toujours négatifs, on considère ces résultats comme définitivement rassurants. Dans les suites il n'y a rien à signaler.

L'Observation N°26

que nous rapportons page 7 est intéressante certes en fonction de l'âge mais également en raison de l'évolution : l'apparition de volumineuses masses kystiques bilatérales persistantes, nous ayant incité à la prudence chez cette femme de 46 ans, mère de 8 enfants (hystérectomie totale + annexectomie bilatérale).

Enfin l'Observation N°31

Madame BEM... Fatima, âgée de 40 ans, entre dans le service le 29-8-70 pour métrorragies de sang noir apparues un mois auparavant au cours du 2ème mois de grossesse (dernières règles le 7 mai 1970).

Madame BEM... a eu 10 grossesses normales et a fait un avortement spontané en 1969 au terme de 2 mois.

A l'examen : l'utérus est de volume supérieur au terme théorique. On retrouve une hauteur utérine à 17 cm. Le col est perméable, les culs de sacs sont libres. Le pouls est à 80. La T.A. à 12/7.

Le curettage à la grosse curette mousse ramène des débris placentaires et de nombreuses vésicules.

Le Professeur de BRUX conclut l'examen histologique :
" Môle hydatiforme active peut être même disséquante ".

Le contrôle biologique fait au 9ème jour montre un taux de Prolans à 200 U. Un mois après l'expulsion de la môle le taux est négatif (< 3 U.O.L/l).

La malade est mise au DIENESTROL : 15 mg/j et un nouveau contrôle est demandé 2 mois plus tard. Le résultat est de nouveau négatif .

2°) Formes récidivantes

Un certain nombre de cas ont été décrits dans la littérature. Dans notre série nous n'en avons observé aucun malgré un recul atteignant 15 ans pour certaines de nos malades.

3°) Môles embryonnées.

Un seul cas a été observé dans notre série.

4°) Formes avec volumineux kystesovariens.

Comme nous l'avons dit plus haut (p. 6) nous avons découvert la présence de kystes lutéiniques dans 5 cas sur les 31 de la série.

L'observation N°26 (P. 7) montre un cas intéressant où nous avons été conduits à intervenir.

L'observation N°11 (P. 26) montre un kyste de l'ovaire probabé dans le Douglas se traduisant au toucher par une masse douloureuse dans ce cul-de-sac.

Enfin l'observation N°16 (p. 10) nous montre la disparition de volumineux kystes ovariens après la lère cure de METHOTREXATE. Il s'agit, en effet d'une malade ayant développé une môle disséquante dans les suites de son avortement molaire.

5°) Des formes avec hémoptysies.

ont été décrits. Pour notre part nous n'en avons constaté aucune... hormis chez Madame ZAO... (obs. N°25, p. 36) lors de l'évolution terminale de son choriocarcinome avec métastases pulmonaires.

6°) Formes extra-utérines - Môles tubaires.

C'est une forme rare qui a été décrite par plusieurs auteurs. Nous n'avons eu aucun cas semblable dans la série que nous étudions.

7°) Formes associées.

à un fibrome

Observation N°28 : Madame BRI... âgée de 29 ans entre dans le

service le 20-12-69 au 6ème mois d'une première grossesse (DR : 27 mai 69) pour métrorragies apparues dès le 3ème mois et persistant malgré repos et progestérone.

A l'examen : l'utérus est en rapport avec la date des dernières règles (HU : 23 cm), le col est long, formé. On perçoit une petite masse dure, irrégulière, douloureuse, enclavée dans le Douglas, refoulant le col en avant, évoquant la possibilité d'un myome postérieur. La malade présente des contractions utérines irrégulières et croit percevoir des mouvements actifs depuis 1 mois ½ environ.

On ne retrouve pas de bruits du cœur. Devant l'anomalie des dosages hormonaux urinaires persistant malgré le traitement hormonal (voir tableau G), on décide d'interrompre ce dernier.

Le 10 janvier 1970 Madame BRI... expulse une môle hydatiforme de 750 g.

Le curage digital ramène de nombreuses vésicules.

L'examen anatomopathologique conclut à une môle non suspecte type II de HERTIG.

Le contrôle biologique au 6ème jour montrait un taux de Prolans B à 50 U/l.

Malgré nos recommandations, Madame BRI... n'a pas fait de nouveaux contrôles depuis.

Après son avortement molaire, Madame BRI... a subi en ville une myomectomie : la masse perçue au toucher vaginal et signalée au premier examen était un volumineux myome enclavé dans le Douglas. Par ailleurs, l'utérus de la malade présentait de multiples petits myomes.

Cette femme est actuellement enceinte de 3 mois et pour l'instant la grossesse semble se dérouler normalement.

VI -. EVOLUTION DE LA MÔLE

A -. EVOLUTION FAVORABLE.

1°) La môle pose un problème de surveillance. Celle-ci doit être particulièrement attentive afin de dépister le plus tôt possible la survenue éventuelle d'un chorioépithéliome.

Cette surveillance est à la fois :

clinique : existe-t-il :

- une mauvaise involution utérine ?
- de nouvelles métrorragies ?
- une altération de l'état général ?
- des kystes lutéiniques persistants ou augmentant de volume ?

biologique

C'est ici que prend tout son intérêt l'étude quantitative d'élimination des Prolans B. C'est le premier procédé purement biologique permettant de dépister l'apparition d'un cancer à son début.

Une décision opératoire grave et la vie de la femme sont en jeu : rien ne doit donc être négligé des règles suivantes :

- éviter toute nouvelle grossesse pendant un an ou deux
- faire un 1er dosage 15 jours après l'évacuation de la môle ; un second 15 jours à 3 semaines plus tard, suivant les résultats du premier.
- les examens suivants étant d'autant plus éloignés (2 à 6 semaines) que les premiers résultats auront été plus satisfaisants.

2°) L'évolution favorable est heureusement l'éventualité la plus fréquente.

Sur les 31 môles hydatiformes que nous étudions, nous avons eu 3 évolutions défavorables.

Le pourcentage d'évolution favorable a donc été de 90 %, chiffre intermédiaire entre celui de HERTIG : 81,5 % et celui de DALLS : 94,5 %.

sur le plan clinique : l'évolution est en règle rapidement favorable.

- l'hémorragie cesse en quelques jours.
- l'involution utérine est en règle satisfaisante au bout de 5-6 jours.
- les kystes ovariens disparaissent également en quelques jours, comme nous l'avons observé à 2 reprises. Cependant il ne faut pas oublier la possibilité de voir apparaître des kystes ovariens dans les semaines qui suivent l'avortement molaire, comme nous l'avons observé dans un cas, en dehors de toute évolution maligne (obs. N°26 - p. 7)
- l'état général s'améliore en règle rapidement les signes toxiques s'ils existaient disparaissent dans les heures qui suivent l'avortement molaire.

Par contre sur le plan biologique l'évolution peut être beaucoup plus lente... Il faut noter l'absolue nécessité sur laquelle insiste M. DIENESTROL de pousser beaucoup plus loin que normalement la recherche de Frolan E pour pouvoir conclure à la négativité (<5 U OL.1 d'urine...); et également l'insuffisance d'un seul résultat négatif. Il est indispensable de pratiquer un nouveau contrôle 2 mois plus tard.

Dans la série que nous étudions ;

- 13 fois le taux de Frolans s'est négativé en moins d'un mois et est resté négatif.
- 10 fois la normalisation a été plus lente de 1 à 6 mois.
- 5 fois enfin la certitude d'un résultat négatif n'a été obtenue qu'après traitement par DIENESTROL de 15 à 40 mg/j, après un délai de 3 à 10 mois.

Nous ne tenons pas compte ici des mûles ayant présenté une évolution défavorable.

A noter qu'il importe d'être prudent dans l'affirmation de la guérison d'une môle : en effet, si l'état général est bon, la prolanurie nulle, le cycle utérin régulier, le frottis classe II : tous ces arguments sont favorables, mais il ne faut pas oublier qu'un chorion épithéliome peut se développer plusieurs mois, voire même plusieurs années après un avortement molaire.

Dans les 3 cas d'évolution sévère que nous avons observés, celle-ci s'est manifestée : 1 mois, 2 mois et 1 an ½ après l'épisode initial.

3°) En dehors de l'évolution maligne, d'autres complications sont possibles, la seule que nous ayons observée est un début de pelvipéritonite chez une malade qui ultérieurement a présenté une môle disséquante. Ce début de pelvipéritonite ayant rétrogradé rapidement sous antibiothérapie et vaccinothérapie (obs. N°26 - p.7)

4°) Ultérieurement

a) la survenue d'une autre môle est possible, comme l'ont écrit plusieurs auteurs : BRET - DIGONNET...

b) Quant aux grossesses ultérieures elles sont parfaitement possibles. 7 de nos malades ont eu ainsi une ou plusieurs grossesses qui se sont déroulées tout-à-fait normalement...

Obs. N°1

Madame ALL... âgée de 21 ans fait à l'occasion d'une première grossesse un avortement molaire. Dans les suites on note :

- 3 accouchements normaux en
 - 1958 : un garçon de 2 700 G
 - 1963 : un garçon de 2 050 G
 - 1965 : un garçon de 2 700 G
- également 3 avortements spontanés au terme de 2 mois, sans signe de dégénérescence molaire.

Obs. N°7

Madame KAC..., âgée de 16 ans, présente un avortement spontané au 3ème mois d'une première grossesse.

L'examen histologique révèle qu'il s'agit d'une môle type I de HERTIG.

Elle mènera à terme les années suivantes 2 autres grossesses tout à fait normales mettant ainsi au monde,

2 garçons de 3 280 et 3 560 g.

Obs. N°9

.....

Madame SIM... présente lors d'une première grossesse à l'âge de 18 ans un avortement molaire. Quelques années plus tard, cette jeune femme a mené à terme une nouvelle grossesse mettant au monde une fille de 3 500 g.

Obs. N°10

.....

Madame GOU... âgée de 21 ans, fait au cours d'une 3ème grossesse un avortement molaire.

Par la suite, elle fera un nouvel avortement au terme de 3 mois $\frac{1}{2}$ sans signe de dégénérescence molaire cette fois et deux ans plus tard, mènera à terme une grossesse donnant naissance à une fille de 3 000 g.

Obs. N°18

.....

Madame BRA... âgée de 23 ans, présente au cours d'une 2ème grossesse une interruption gravidique au terme de 1 mois $\frac{1}{2}$. Avortement molaire. Un an plus tard, elle donne naissance à un garçon de 3 900 g. La grossesse s'était bien déroulée lors de l'accouchement : dystocie des épaules. Enfant normal mais fracture de la clavicule droite.

Obs. N°22

.....

Madame MAL... âgée de 21 ans, présente lors d'une 4ème grossesse un avortement molaire au terme de 3 mois $\frac{1}{2}$. Par la suite, a donné naissance à 2 enfants : un garçon de 3 100 g et une fille de 3 900 g.

Obs. N°27

.....

Madame HOK... lors d'une 1ère grossesse à l'âge de 16 ans a fait un avortement molaire au terme de 2 mois (découverte histologique). Un an plus tard, elle mène à son terme une grossesse et donne naissance à un garçon de 3 800 g. L'accouchement a nécessité un Tarnier pour gauche transverse.

Deux autres malades : Obs. N°19 et 28 ont également présenté une nouvelle grossesse après leur avortement molaire, mais ces femmes n'ayant pas accouché dans le service, nous n'avons pas de renseignements plus précis.

c) A noter également la survenue chez 2 de nos malades

d'un nouvel avortement spontané dans les suites d'un avortement molaire l'examen histologique ne montrant cette fois aucun signe de dégénérescence molaire (Obs. N°1 et 10 - p. 23 et 24).

B -. EVOLUTION DEFAVORABLE.

Cette éventualité s'est produite 3 fois (10 %) dans la série que nous étudions.

Le choriocarcinome est la tumeur maligne "la plus térébrante, la plus métastatique ; développée aux dépens du trophoblaste ovulaire... c'est la seule tumeur qui soit hétérogène à son porteur".

Les premières descriptions du choriocarcinome tel que nous le connaissons semblent dues à MARCHAND en 1898. Depuis les travaux de NOVAK (Albert Mathieu Memorial Chorioépithelionic Registry), HERTIG, SHELDON et MANSELL se sont efforcés de définir les critères morphologiques permettant de distinguer le choriocarcinome ou chorio-épithéliome du chorioadénome destruens ou môle disséquante.

Mais la difficulté est grande et l'évolution contredit parfois cette distinction... il nous semble donc préférable de surveiller leur évolution de la même manière.

Cette manière.

Nous regroupons ici les 3 cas que nous avons observés.

1°) Présentation de trois observations

Observation N°11 :

Madame CLA... est suivie en 1963 à la consultation du service pour une deuxième grossesse (la 1ère en 1954 avait nécessité une césarienne pour toxémie gravidique). Les dernières règles sont du 28-9-1963.

Le 12-11-1963, le diagnostic biologique de grossesse est positif.

A l'examen le 26-11-1963

- l'utérus présente un développement asymétrique, il est plus développé du côté droit : aspect de grossesse angulaire.
- le col est long et fermé.

A cette date apparaissent :

- des métrorragies de sang noir
- des douleurs au niveau de la corne droite de l'utérus.

En décembre : l'utérus devient contractile et le reste malgré le repos et les antispasmodiques.

- la hauteur utérine est à 20 cm à 2 mois.
- les métrorragies et les douleurs persistent. La numération globulaire est à 2.200.000. La malade est transfusée.
- le taux de Prolans B est à 50.000 U, faisant suspecter une môle (le 12-12-1963)

L'avortement est déclenché : METHERGIN et lamineaires.

le 25-12-1963 : Expulsion d'une môle de 1040 g

- révision manuelle qui ramène de nombreux débris.
- curettage à la grosse curette mousse.
- vérification de la vacuité utérine au doigt : cavité lisse mais présence d'un sillon médian au niveau de la face antérieure de l'utérus : probablement cicatrice de la césarienne antérieure.
- bon globe utérin après METHERGIN I.V.

Examen anatomo-pathologique (Pr. de BRUX)

"Môle hydatiforme active mais ne présentant pas suffisamment d'images anormales pour que l'on puisse parler de môle disséquante".

Le 31-12-1963 à la sortie du service :

- utérus encore gros.
- col fermé.
- pas de kyste perceptible.

Surveillance biologique (HINGLAIS)

Le 17-1-1964 (22ème jour) Prolans B : 15.000 U.

"Le chiffre trouvé fait la preuve d'une invasion trophoblastique massive exposant la malade à un danger immédiat"

M. HINGLAIS conseille l'intervention d'extrême urgence.

Le 22-1-1964 Madame CLA... entre de nouveau dans le service.

Les métrorragies sont réapparues depuis 3 jours.

A 15 h 30

- . Examen au speculum montrant un col sain, fermé.
- . Toucher vaginal : utérus projeté et fixé en avant, gros.
 - grosse corne droite douloureuse
 - masse dure dans le Douglas
 - saigne un peu, sang noir
 - pas de vésicules

A 17 h

- . hémorragie importante.
- . T.A. : 10/7
- . La malade reçoit : 1 sang
 - 5 U de post-hypophyse

A 19 h 20

- . Deuxième hémorragie avec caillots

- . pouls imprenable
- . pâleur - malaise.
- . La malade reçoit : 1 sang

5 U de post-hypophyse

1 gluconate de Calcium

Entre 19 h 30 et 21 h 30 : 3 flacons de sang maintiennent la T.A. à 10,5/7. L'hémorragie continue malgré : ETHERGIN et HEC OCAPROL.

22 h

Hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale,
sous couvert de 3 flacons de sang isogroupe. La
malade a reçu en tout 8 flacons de sang de 500 cc.

Macroscopiquement :

- l'utérus est gros comme une grossesse de 3 mois.
 - il existe un kyste de l'ovaire droit, à contenu liqui-
dien, prolabé dans le Douglas.
- A l'ouverture de la pièce :
- . à 2 cm du fond utérin sur la face postérieure, près
d bord droit, présence d'un bourgeon ulcéré de la
grosueur d'une prune (diamètre d'une pièce de 5 Francs)
 - . à la jonction corps-col : présence de thromboses
veineuses.

Microscopiquement : (Ir. de BRUX)

- " Image d'une môle disséquante et peut être même d'un
chorio-épithéliome".
- " pénétration à l'intérieur du myomètre de larges for-
mations môleires; embolies vasculaires et lymphatiques.
- La malade doit être traitée au METHOTREXATE ".

Traitement médical et surveillance biologique. (voir Courbe II)

Madame CLA... est donc mise au METHOTREXATE à la dose de
25 mg/j.

La première cure commencée le 5-2-1964 a dû être interrompue le 4ème jour en raison d'une chute des globules blancs de 4 000 à 2 000.

Il faut noter que la malade avait reçu du 24 au 31-1-64 de l'ENDOXAN : 200 mg/j en I.V. Les globules blancs étaient alors passés de 5 200 à 3 600.

Madame CLA... reçoit également du DIENESTROL : 10 à 20 mg par jour.

Temps écoulé après hystérectomie	PROLANS B	PROLANS A	Traitement	
			METHOTREXATE	DIENESTROL
6 j	5 000 U			10 à 20 mg
13 j	500 U		25 mg/j : 3 j	par jour
18 j	1 000 U		10→25 mg/j	°
26 j	100 U		5 jours	°
1 mois	10 U			°
2 mois	< 3	20 U		°
3 mois	< 3	10 U		°
5 mois	< 3			°
9 mois	10	100		°
10 mois	< 3			°
14 mois	< 3	20		°
17 mois	< 3			°

Ce résultat peut être tenu pour définitivement rassurant.
Actuellement, Madame CLA... se porte bien.

Observation N°16 :

Madame MAC..., âgée de 30 ans, mère d'un enfant normal né en 1963 (fillette de 3 540 g) présente une nouvelle grossesse en 1966 (D.R. 25 novembre 1965).

Dès la fin du 2ème mois apparaissent :

- des vomissements importants
- des pertes brunâtres, quotidiennes peu abondantes, indolores

A l'examen :

- utérus est plus volumineux que ne le voudrait le terme théorique. H.U. : 14cm à 2 mois ½.
- le col est long et fermé.

Un taux de Prolans est demandé : 15 000 U.O.L de Prolans B.

HINCCLAIS : " Cettitre correspond à une activité placentaire forte mais normale. Il ne permet pas de conclure biologiquement à la mort de l'oeuf. Ce résultat élimine la môle en pleine activité mais n'élimine pas la possibilité d'une môle arrêtée dans son évolution et retenue in utero, si les signes cliniques y font penser ".

Madame MAC... est revue au 3ème mois

- les vomissements et les pertes brunâtres persistent.
- l'utérus augmente de volume (HU : 16 cm) devient contractile.
- Il n'existe pas de kystes ovariens.
- il n'existe pas d'albumine dans les urines.

La malade présente un amaigrissement important (6kgs en 1 mois), elle est donc hospitalisée une première fois dans le service, en raison de cet amaigrissement et de la persistance des vomissements.

Elle sort au bout de 10 jours, les vomissements ayant cessé et ayant repris 2 kgs.

Madame LAC... est revue en consultation au terme du 4ème mois ½.

On retrouve alors :

- ni ballotement foetal.
- ni bruits du coeur.
- l'utérus est très douloureux, contractile.
- la hauteur utérine est à 26 cm.
- le col est long et fermé.
- les metrorragies persistent.

Madame LAC... est hospitalisée une deuxième fois au terme de 5 mois en raison

- d'une hémorragie avec caillots qui s'accompagne de douleurs lombaires et de contractions.

A l'examen : la malade est pâle, le pouls est à 88 ;
la T.A. est à 16/9.

Le contenu utérin ne montre rien.

Apparition d'une albuminurie.

Le lendemain (9-5-66) après perfusion de SYNTOCYNON :
expulsion de 780 g de placenta molaire. Une heure plus tard, nouvelle expulsion d'importance identique. Une révision utérine est faite alors. Elle montre :

- la persistance de débris molaire que l'on olive au niveau du fond utérin et de la face antérieure.
- l'existence d'une anfractuosité de la paroi au niveau de la corne droite et de la partie inférieure de la face postérieure.

On passe ensuite une grosse curette mousse et l'on vérifie une dernière fois à la main.

La malade reçoit alors en perfusion 5 U. de post-hypophyse et 1 METHILERGIN (0,2 mg).

Au total, c'est 2 000 g de placenta molaire qui ont été expulsés.

L'examen histologique pratiqué par le Pr. J. de BRUX met en évidence un aspect de môle active correspondant à la classe III de HERTIG.

Suites cliniques immédiates

Deux jours après l'expulsion de la môle, l'abdomen est ballonné mais souple et respirant bien.

au T.V. : - le cul-de-sac droit est très empâté et douloureux.

- le Douglas empâté et sensible.

- le cul-de-sac gauche souple, légèrement sensible.

- le corps utérin très ferme, sensible surtout au fond, difficilement mobilisable.

On craint alors un début de pelvi-péritonite ; on prescrit :

- TERRAMYCINE : 500 mg I.V.

- COLIMYCINE : 2 N I.V.

- Glace sur le ventre

- GYNERGENE.

- GYNECO VACLYDUN.

Quatre jours plus tard, les douleurs semblent se localiser au niveau de la fosse lombaire droite, avec irradiations antérieures et descendantes. La malade est mise au RUFCOL : 4 c/j - 4 jours.

A l'examen : le T.V. est beaucoup moins douloureux.

L'utérus est encore gros. Il semble exister 2 très volumineux kystes ovariens très mobiles et antérieurs.

Ceux-ci persisteront jusqu'au mois de juillet, ils diminueront de volume après la 1ère cure de METHOTREXATE.

Madame MAC... est autorisée à sortir le 18-5-1966,
9 jours après l'expulsion de la môle.

Suites biologiques

Délai écoulé depuis expulsion de la môle	Taux de Prolans B	Traitement
1er jour	5 000	
22ème jour	5 000	<u>DIENESTROL</u> :
38ème jour	4 000	10 mg x 3 j
7ème semaine	4 500	20 mg x 3 j
		puis
		40 mg x 1 j
		+ <u>METHOTREXATE</u>
		25 mg/j - 5 j

Le 2-7-1966 (deux mois après l'expulsion de la môle)
Madame MAC... est hospitalisée une 3ème fois pour une
hémorragie abondante, d'installation brutale, continue
indolore avec caillots. La malade présente en outre :
nausées et vomissements.

A l'examen : on ne retrouve ni ecchymose, ni purpura.
Il n'existe pas d'autre saignement ni epistaxis, ni
hémoptysie.

Au T.V. l'utérus est de la taille d'une grosse orange.

ferme, indolore, mobile,

le col est fermé

le T. est 12/6

le pouls est à 100.

la température à 37°

la M.F.B. : le 2-7-66 : G.R. 5 810 000

G.B.I. 8 600

le 3-7-66 : G.R. 2 800 000 (malgré 2
B.D.I. 8 600 flacons de
sang)

le 4-7-1966 : HINGLAIS pense que la seule attitude thérapeutique valable en ce moment est l'hystérectomie totale. On pourrait garder les ovaires en ponctionnant les kystes lutéiniques.

le 5-7-1966 : HYSTERECTOMIE TOTALE AVEC CONSERVATION DES ANNEXES KYSTIQUES.

A la coupe de la pièce opératoire on découvre au niveau de la face postérieure de la cavité utérine deux nodules blanc violacé, l'inférieur est plus volumineux, recouvert d'un caillot en voie d'organisation.

Examen anatomo-pathologique (Pr. de BRUX)

"Aspect de môle disséquante. A mettre au METHOTREXATE".

- Nombreux amas de cellules trophoblastiques.
- Nombreuses et volumineuses villosités môleuses dont la bordure est faite de trophoblaste formant des papilles bourgeonnantes. Par endroit la pénétration se fait presque jusqu'à la séreuse utérine.
- cellules trophoblastiques à l'intérieur des cavités vasculaires dilatées.
- vraisemblablement la présence d'éléments trophoblastiques actifs a induit la décidualisation de la muqueuse endométriale."

Surveillance biologique et traitement (voir Courbe I)

Délai écoulé après hystérectomie		prolans B U.O.L	Prolans A	Traitement
1966	8 j	20 U		2ème cure de METHOTREXATE 25 mg/j - 5 j du 1/-7-66 au 11-9-66. <u>Alopécie</u> et syndrome dé- pressif.
	21 j	5 U		
	2 mois	<3		
	4 mois	<3		
1967	6 mois	<3		Mise au DIENESTROL
	8 mois	<3	10	10 mg /j
	9 mois	<3	10	15 mg/j
	12 mois	<3	<u>20</u>	20 mg/j ANGLAIS : "Mal- gré le traitement par 20 mg de DIE- nestrol, le prolans A persiste, ce qui plaide en faveur de l'origine cho- riale et non pas hypophysaire de cette hormone. Il s'agirait de res- tes trophoblas- tiques infimes risquant d'être un jour ou l'autre la source d'une invasion massive. Il faudrait arri- ver à faire dis- paraître ce pro- lans résistant aux oestrogènes par une 3ème cure de METHOTREXATE 3 c par jour-arrêt au bout de 6j à rai- son de la chute des globules blancs

D lai écoulé après hystérectomie	Prolans B U.O.L.	Prolans A	Traitement
14 mois	< 3	< 5	DIA-ESTROGL 20 mg
16 mois	< 3	350	"
17 mois	< 3	< 10	"
1968			
19 mois	< 3	< 5	"
2 ans	⊖	⊖	"
2 ans ½	< 3	< 10	15 mg "A moins d'imprévu dans les suites cliniques ce ré- sultat peut être tenu pour défini- tivement rassurant"

Jusqu'à ce jour, la malade se porte bien.

Observation N°25

Madame ZAC... âgée de 24 ans, est suivie à la consultation pour une première grossesse (D.4. 3-2-1968)
A la fin du 2ème mois apparaissent des métrorragies qui persistent malgré le repos et le traitement par la progestérone. Les dosages hormonaux urinaires montrent une insuffisance modérée en prégnandiols et oestrogènes.

Au début du 3ème mois de grossesse :

- Madame ZAC... est hospitalisée et expulse une môle de 280 g
- la malade ne présentait ni H.T.A., ni vomissements, ni kystes ovariens, l'utérus était en rapport avec l'âge de la grossesse.

- un curetage vérifie la vacuité utérine.

L'examen anatomo-pathologique (de ETUX) montre un
"aspect de môle active voire disséquante de type
III et IV de HERTIG.

Surveillance biologique

• Délai écoulé depuis • l'expulsion de la môle •	• Prolans B • U. OL. •	• A • U. ratz •
• 8 j •	• 500 •	•
• 4 semaines •	• 100 •	•
• 6 semaines •	• 100 •	•
• 2 mois •	• 20 •	•
• 4ème mois •	• < 5 •	•
• 5ème mois •	• < 3 •	• 15 •
• pas de contrôle ultérieur •	•	•

adame MAO... revient en consultation en juillet 69 pour
une nouvelle grossesse (semble-t-il !). D.R. 21 mai 69.
Dès la fin du 1er mois, elle présente des métrorragies
qui deviennent abondantes surtout au début du 4ème mois.

A l'examen le 17-10-69 (4ème mois)

T.V. - l'utérus est petit, de la taille bien inférieure
à celle du terme présumé.

S'agit-il d'une grossesse ?

- les culs-de-sac sont libres

- le col est fermé.

On demande :

- un taux de prolans.

- des dosages hormonaux urinaires.

Résultats :

- Prolans B : (+) à 50 U

(-) à 500 U

- D.L.U. : Preguandiol : traces

Phénol stéroïdes : 40 μ g/24 h

Ces taux ne semblent pas correspondre
à une grossesse en évolution.

Le 4-11-1969

devant la persistance des métrorragies, Madame ZAO...
est hospitalisée pour curettage biopsique.

Le 7-11-1969

- Prolans B : (+) à 5 000 U

(-) à 10 000 U

L'examen histologique des débris du curettage fait le
12-11-1970 montre (de BRUX) :

" Interruption gravidique avec rétention de caduque
et endométrite."

Le contrôle biologique fait 5 jours après le curettage
retrouve moins de 5 U de Prolans B.

Le 23-12-69

- la malade saigne toujours depuis le curettage du
12-11-69

- elle présente de l'asthénie, et vertiges

- n'a pas fait le contrôle de Prolans demandé.

.. l'examen :

- le col est sain

- le saignement est d'origine endo-utérine.

- il existe un polype accouché par le col :

"Polype fibro-muqueux de l'endocol, congestif
enflammé et ulcéré, sans malignité (de BRUX)."

- l'utérus est dévié à gauche douloureux à la mobilisa-
tion.

- les culs-de-sac sont libres, indolores.

Le 24-12-1969

Un mois et demi après le curettage, les Prolans B sont à 15 000 U, les Prolans A sont à 500 000 U.

HINGLAIS : " La prudence justifierait ici une intervention immédiate".

Devant ce résultat, la malade est convoquée mais ne se présente pas.

Elle arrive en urgence le 15-1-1970 : en raison de troubles respiratoires ;

- dyspnée ++

- foyers de râles crépitants au niveau des bases pulmonaires.

Le radio pulmonaire faite immédiatement montre l'existence d'une image en "lâcher de ballons".

Le 15-1-1970

HYSTERECTOMIE TOTALE AVEC ANNEXECTOMIE BILATERALE

Examen anatomopathologique (Pr. de BRUN)

" le myomètre est pénétré par des travées tumorales qui paraissent suivre le chemin des veines et des veinules".

On est indiscutablement en présence non plus d'une tumeur disséquante mais d'une choriocarcinome d'apparition vraisemblablement très récente.

Les ovaires montrent différentes formations folliculaires kystiques sans lutéinisation de la thèque interne".

Surveillance biologique et traitement (voir Courbe J)

Temps écoulé depuis l'hystérectomie		PROLANS B U.OL A Uratz		TRAITEMENT
15-1-70				METHOTREXATE : 25 mg/j 5 jours
21-1-70				
26-1-70	10 j	15.000	500.000	CYCLADIENE : 10 - 50 mg/j
4-2-70	20 j	12.500	1000.000	
3-3-70	7ème sem.	7.500	400.000	Reprise du METHOTREXATE 25 mg/j - 3 j arrêt 2 j
13-3-70	2 mois	8.500	300.000	
23-3-70	10ème sem.	7.500	500.000	Arrêt de tout traitement
10-4-70	3 mois	3.500	500.000	
29-4-70	4ème mois	30.000	5000.000	Reprise du METHOTREXATE 25 mg/j I.V. 2j/8
11-5-70	4 mois	60.000	20000.000	
20-5-70	4 mois	7.500	2000.000	+ DEGRANOL 50 mg I.V. 2j/8
1-6-70	5ème mois	7.500	1000.000	
16-6-70	5 mois	7.500	2000.000	Reprise du CYCLADIENE 15 mg -- 50 mg/j
29-6-70	6ème mois	7.500	1000.000	
16-7-70	6 mois	7.500	2000.000	
23-7-70	7ème mois	7.500	1000.000	

Tolérance du traitement :

Dans l'ensemble, elle a été relativement bonne : nous avons observé les incidents classiques :

- la chute des globules blancs nous a obligé à suspendre quelques temps le traitement.
- une stomatite ulcéro-nécrotique entraînant de grandes difficultés d'alimentation, responsable avec la diarrhée d'un amaigrissement important.
- début février 1970, débute une alopécie qui se complète rapidement.

- fin février survenue d'un ictère s'accompagnant de douleurs thoraciques importantes avec ronchus dans les deux champs pulmonaires.
- courant mars, apparition au niveau des membres inférieurs d'oedème, de douleurs, avec RCT faibles mais symétriques.
- début juillet : augmentation considérable du volume des seins, non douloureuse.

Pour raisons personnelles, Madame ZAO... retourne en ALGERIE fin août. Nous l'adressons au Dr. R.K. Ce dernier nous a donné les quelques renseignements en sa possession concernant l'évolution terminale de la maladie :

" Arrivée en Algérie, Madame ZAO... n'a consulté aucun médecin"...

Elle s'est contentée, paraît-il, de suivre le traitement que nous lui avions prescrit. :

- METHOTREXATE : 25 mg/J I.M. 2 jours
- Repos 3 jours
- DEGRANOL : 50 mg/j I.V. 2 jours
- Repos 3 jours
- CYCLADISME : 50 mg/j tous les jours.

"Son état n'a pas tardé à empirer, l'anorexie totale ayant entraîné rapidement une cachexie complète.

Elle faisait fréquemment de petites hémoptysies jusqu'au jour où une hémoptysie cataclysmique a décidé son entourage à la transférer au C.H.U D'ORAN, où, à son arrivée, elle a rendu son dernier soupir !"

2°) Circonstances de survenue

Les trois cas que nous avons observés sont tous secondaires à un avortement molaire.

En ce qui concerne l'observation N25, la survenue du chorioépithélioma^a été tardive (1 an ½ après la môle) et l'on a cru un moment que la malade débutait une nouvelle grossesse. Celle-ci ayant été interrompue, pensait-on, par le curetage biopsique.

Le pourcentage de formes sévères est très variable selon les auteurs. Dans notre série nous trouvons un taux de 10 % : moyen terme entre les chiffres de HERTIG et de BRET ~~#~~ 20 % et les chiffres de CHESLEY : 5,3 % et de NOVAK : 1 %

Facteur âge.

L'âge de nos malades ayant présenté une évolution défavorable est respectivement de 24, 30 et 33 ans. La moyenne d'âge est donc de 29 ans, chiffre très proche de celui trouvé par BRET : 29,8 ans ; SPALBAAK trouve une moyenne de 32 ans HUBER et HORAN : 36 ans.

Parité

Dans 2 cas l'avortement molaire suivi de môle disséquante est survenu au cours d'une 2ème grossesse alors que la 1ère s'était déroulée tout-à-fait normalement.

En ce qui concerne le 3ème cas, l'avortement molaire (suivi de choriocarcinome) s'est produit lors d'une première grossesse.

Délai avortement molaire - évolution défavorable

Le délai écoulé entre l'expulsion de la môle et le diagnostic d'évolution maligne est en général assez court. Pour nos 3 cas, nous trouvons respectivement un délai de : 1 mois, 2 mois, 1 an ½.

BRET signale un délai moyen de 2 mois ½ et note également un cas d'évolution maligne tardive (délai de 2 ans).

Cette survenue retardée d'une évolution maligne explique la nécessité d'une surveillance prolongée de la malade dans les suites de môle.

3°) Signes cliniques

- a) l'hémorragie est la manifestation clinique la plus fréquente, souvent révélatrice, elle présente des aspects variables :
- soit simple métrorragie peu abondante mais persistante.
 - soit au contraire hémorragie massive ne cédant pas aux thérapeutiques usuelles. C'est le cas des observations N°11 et 16, dans lesquelles nous avons dû pratiquer deux hystérectomies d'hémostase.
- b) l'altération de l'état général est pratiquement constante. Nous l'avons observée dans nos 3 cas. La malade présente à des degrés variables : pâleur - asthénie - amaigrissement.
- c) les signes physiques sont pauvres :
- 2 fois nous avons trouvé un utérus augmenté de volume.
 - 2 fois le T.V. était douloureux
 - . une fois douleur retrouvée au niveau de la corne droite.
 - . une fois utérus douloureux dans son ensemble.
 - 2 fois nous avons perçu la présence de kystes dans les culs-de-sac ; dans le 3ème cas les kystes existaient mais n'avaient pas été perçus cliniquement.
- d) enfin la recherche de métastases fait partie des examens essentiels au diagnostic. Ainsi la radiopulmonaire qui doit être systématique dès que l'on suspecte un choriocarcinome nous a permis dans un cas de découvrir un "magnifique" lâcher de ballons. Il est vrai que cette malade n'ayant pas répondu à la convocation que nous lui avions adressée, présentait déjà des troubles respiratoires... C'est le cas de l'observation N°25.

4°) Signes biologiques

Les trois formes sévères de maladies du trophoblaste, que nous avons présentées, mettent en évidence le rôle important du

dosage des Prolans dans le dépistage d'une évolution maligne éventuelle. C'est l'examen fondamental de surveillance des suites de môle : "c'est le premier procédé purement biologique permettant de dépister un cancer à son début". (ANGLAIS).

L'intérêt du procédé de la courbe hormonale est d'indiquer par le changement de sens de la courbe le début de la prolifération maligne et de fonder la décision thérapeutique bien avant la montée excessive du titre hormonal (c'est à dire avant la phase d'extension irrémédiable de la tumeur). Or, cette phase de sécurité est courte, il n'y a aucun moyen d'y remédier lorsqu'on l'a laissée passer. La surveillance précoce et continue donne donc seule à la malade et au médecin une sécurité pratiquement complète.

- un arrêt de la surveillance.
- une infraction aux prescriptions d'infécondité sont des problèmes forts délicats qui peuvent causer un doute presque insoluble.

Dans les cas où ces règles n'ont pas été appliquées...

Comment interpréter un dosage isolé et tardif ?

- si le chiffre trouvé est très fort : $> 60\ 000\ U$: la conclusion est malheureusement claire.
- dans les autres cas, 2 possibilités
 - a) cas où toutes les précautions ont été prises pour éviter une nouvelle fécondation :
 - . chiffre faible : continuer à surveiller le dessin de la courbe.
 - . chiffre élevé : ($> 1\ 000\ U$) s'agit-il de la phase décroissante d'une courbe lente.
ou de la phase croissante d'un processus malin ?

ANGLAIS pose ici un principe formel : " En l'absence d'une courbe complète, un titre sérique supérieur à $3\ 000\ U$ de Prolans B, passé le délai de 3 mois, implique l'intervention immédiate".

b) cas où toutes les précautions n'ont pas été prises pour éviter la fécondation.

S'agit-il d'une nouvelle grossesse ?

. Si le titre est faible (10 $\rightarrow$ 1 000 U) en faisant des dosages tous les 8 jours, on peut observer une brusque élévation du titre. La présomption est alors en faveur d'une grossesse, car dans les premières semaines d'évolution d'une forme maligne, la montée hormonale n'est pas habituellement aussi rapide.

. Si le résultat du dosage tardif isolé est élevé (2 000 $\rightarrow$ 10 000 U) l'incertitude est complète dans la plupart des cas. Parfois pourtant le dosage très précis du pregnandiol urinaire s'il est négatif ou $\leq$ à 2 mg/l d'urine peut incliner le diagnostic en faveur d'un processus malin.

En l'absence de cet élément d'orientation quelle conduite adopter ?

HINGLAIS par expérience affirme :

- 1° "l'apparition d'une nouvelle gestation dans les 3 mois qui suivent l'évacuation d'une môle est une probabilité extrêmement rare.
- 2° Au stade d'évolution d'un choriocarcinome où le titre sérique rejoint celui d'une gestation normale, les faibles chances qui restent de sauver la malade se comptent en jours. C'est au médecin de choisir entre cette exception et cette certitude..."

Les courbes H - I et J des observations N°11 - 15 et 25 mettent en évidence la remontée des Prolans ou la persistance d'un taux anormalement élevé, ayant permis le diagnostic de formes sévères de maladie du trophoblaste. Ce sont elles qui sont à la base de nos décisions thérapeutiques.

5°) Complications : les métastases

Sur les 3 formes **sévères** observées, une seule présentait des métastases... l'observation N°25.

Ces métastases ~~de~~ siège pulmonaire, étaient multiples : lâcher de ballons typique - comme c'est le cas le plus souvent -. La malade présentait cette image à l'entrée dans le service : ce sont d'ailleurs les signes fonctionnels pulmonaires qui l'ont décidée à se faire hospitaliser. La malade présentait en effet : une dyspnée importante et des râles crépitants au niveau des bases pulmonaires. Cet épisode est survenu 1 an ½ après l'avortement molaire initial. L'importance du lâcher de ballons à la radio, laisse penser que ces métastases évoluaient depuis un certain temps déjà et que le premier signe en avait été la brusque remontée du taux de Prolens, 5 semaines auparavant (à 15 000 U).

En ce qui concerne l'évolution de ce lâcher de ballons : sous l'effet du traitement les images se sont atténuées, les nodules ont régressé de volume sans toutefois disparaître complètement.

La courbe J d'élimination des Prolens de cette même malade met en évidence 4 mois ½ après l'hystérectomie une flambée extraordinaire des Prolens à 60 000 U.

Celle-ci correspond sans aucun doute à l'éclosion de nouveaux foyers métastatiques, malheureusement la malade étant décédée en Algérie, nous n'avons pas eu d'examen anatomopathologiques.

VII -. ANATOMIE PATHOLOGIQUE

On définit classiquement la môle hydatiforme comme une dégénérescence kystique des villosités placentaires. Cette dégénérescence est caractérisée par l'absence de vascularisation des villosités placentaires et une prolifération du trophoblaste.

Il faut noter que la turgescence liquidienne des villosités choriales n'est pas une dégénérescence, elle n'est pas davantage un processus pathologique, elle est plutôt due à la persistance de l'activité normale du trophoblaste immature en l'absence de circulation chorale.

A -. On distingue au point de vue macroscopique.

- les môles à gros grains qui se présentent comme une masse volumineuse de vésicules translucides "disposées en grappes entremêlées rappelant le frai de grenouille." le diagnostic est ici, en règle facile.

- les môles à petits grains. L'aspect macroscopique de cette môle diffère peu de celui d'un placenta normal ; cela explique l'intérêt de l'examen microscopique permettant de dépister les môles passant inaperçues à l'examen macroscopique.

- la môle peut être totale ou partielle : il s'agit souvent dans ce cas de môles à petits grains. C'est également dans ce cas que l'on rencontre des môles embryonnées : la partie de tissu placentaire normal permettant les échanges foeto-maternels et la nutrition foetale. Mais le foetus grandissant, ses besoins augmentant, les échanges foeto-maternels deviennent souvent insuffisants entraînant la mort du foetus.

- le chorioadénome destructeur ou môle invasive se présente habituellement sous forme d'un cratère unique, taillé à l'emporte-pièce localisé au niveau du corps utérin, souvent au niveau d'une corne. Le cratère peut communiquer avec la cavité utérine. Il contient toujours une ou plusieurs villosités dans la cavité. Les pourteurs du cratère sont formés : soit de tissu nécrotique et hémorragique, soit de myomètre.

- le chorioépithéliome lui, est une lésion hémorragique, solide, irrégulière de taille variable qui infiltre les tissus environnants. Nécrose centrale et caillots sanguins sont la règle en particulier dans les lésions de plus d'un centimètre de diamètre. Le chorioépithéliome est localisé n'importe où dans l'utérus, au niveau du col, de la trompe... ou même parfois au niveau de l'ovaire.

B -. Microscopiquement.

- la villosité placentaire normale est centrée sur un axe conjonctivovasculaire : deux artérioles et une veinule noyées dans un tissu conjonctif plus ou moins dense. La villosité est bordée par le trophoblaste qui présente une double épaisseur :

- une couche superficielle : le syncytiotrophoblaste fait de plasmodes sans limites cellulaires nettes, à cytoplasme dense, souvent vacuolaire. Il présente de nombreux noyaux hyperchromatiques, de taille variable sans mitoses.
- une couche cellulaire profonde : le cytotrophoblaste ou couche cellulaire de Langhans : ce sont des cellules cubiques ou polyédriques à limites cellulaires nettes à noyaux fortement chromatiques souvent en mitoses.

La villosité se développe et acquiert une double propriété :

- un pouvoir hormonal : le cytotrophoblaste sécrète les Prolans B, sécrétion dont nous connaissons l'intérêt au point de vue diagnostique, surveillance et pronostic, dans les différentes formes de la maladie du trophoblaste.
- un pouvoir histolytique : la villosité placentaire peut ainsi perforer les vaisseaux maternels. Ce pouvoir angioclasiq... explique la possibilité de métastases de fragments villositaires dans la mère, comme au cours de toute grossesse normale.

- la villosité molaire est caractérisée par un volume beaucoup plus grand, la disparition des vaisseaux axiaux, la présence d'oedème. Le trophoblaste peut montrer une prolifération active ou être

quiescent, se basant sur le degré d'hyperplasie ou d'anaplasie du trophoblaste, HERTIG et MISELL avaient tenté de classer les môle en 6 catégories, allant de la môle sûrement bénigne à la môle à potentialité maligne. Une nouvelle classification simplifiée est employée actuellement comme le montre le Tableau p.50.

Le pronostic de la môle dépend essentiellement semble-t-il d'une part du degré d'hyperplasie du trophoblaste et d'autre part de l'effraction éventuelle du trophoblaste dans les tissus voisins. Mais l'histologie ne peut préciser ce deuxième point lors de l'expulsion de la môle ; il nécessite, en effet, une coupe sériee de l'utérus, ce qui n'est possible qu'après exérèse.

- le choriondénome destruens ou môle invasive, se caractérise par :

- . un stroma villositaire avasculaire et oedémateux.
- . un trophoblaste qui tend à imiter un oeuf de 11 ou 12 jours.
- . la présence dans le myomètre de plages de cellules géantes, de villosités.

L'aspect microscopique du cratère est, lui, décevant : on peut voir du trophoblaste mais le plus souvent on ne voit que du myomètre nécrotique et des caillots sanguins récents.

- dans le cas d'un chorioépithéliome au contraire :

- . on ne retrouve jamais de villosité choriale.
- . le trophoblaste peut montrer tous les degrés de différenciation, mais classiquement il présente l'aspect du trophoblaste au 11^{ème} jour.
- . il n'y a pas habituellement de plages de cellules géantes.
- . la tumeur envahit le myomètre, perforant la paroi des vaisseaux utérins : ces bourgeons tumoraux, flottants sont aisément reconnaissables dans la lumière des vaisseaux et sont à l'origine des métastases de la tumeur.
- . les choriocarcinomes sont habituellement bien différenciés mais peuvent également être peu différenciés.

Il faut noter qu'une petite tumeur enchassée dans le myomètre ne peut être diagnostiquée à partir du produit du curettage. Le curettage

permet seulement d'obtenir la partie superficielle de la lésion. Si la partie principale de la lésion est curettée, le mat riel est habituellement abondant, granuleux, friable, hémorragique. Le diagnostic est alors évident, devant un trophoblaste immature, exubérant, plexiforme.

Finalement pour distinguer chorioadénome destructeur et chorioépithéliome, en l'absence de métastase, il faudrait procéder à la coupe sériee, non seulement de la tumeur, mais également de l'utérus. A moins que l'anatomopathologiste soit particulièrement chanceux pour voir des villosités chorionales et du trophoblaste directement liés au myomètre.

Or l'introduction de la chimiothérapie dans le traitement des tumeurs d'origine trophoblastique, lorsque le diagnostic a été porté sur le dosage des Frolans ou sur les débris du curettage, diminue l'intérêt de cette distinction.

Notons cependant une technique particulière qui semble intéressante : le trophoblaste malin est très fortement basophile en raison de la présence de ribonucléoprotéines... Or la malignité du trophoblaste semble d'autant plus grande qu'il résiste davantage à l'action de la ribonucléase.

Ainsi BUR rapporte un cas de choriocarcinome apparemment typique avec métastases pulmonaires ayant régressé après hystérectomie... la malade est encore en vie 10 ans plus tard. Sa tumeur était beaucoup moins résistante à l'action de la ribonucléase que celle des 2 autres cas de choriocarcinomes qui eux furent fatals...

CLASSIFICATION SIMPLIFIÉE DES MOLES HYDATIFORMES (HERTIG)

Nouveau Stade	Nouveau Nom	Ancien Stade	Ancien Nom
1	Apparemment bénigne	I	Bénigne
2	Potentiellement maligne	II III IV	Probablement bénigne Possiblement bénigne Possiblement maligne
3	Apparemment maligne	V VI	Probablement maligne Maligne

VIII -. TRAITEMENT DE LA MÔLE

A -. Conduite à tenir avant l'expulsion de la môle.

- 1) lorsque le diagnostic est soupçonné (c'est le cas le plus fréquent) la seule attitude valable est d'attendre.
- 2) lorsque le diagnostic est certain : la clinique concordant avec la biologie, deux attitudes sont possible :
 - l'expectative.
 - l'attitude active c'est à dire l'interruption de la grossesse étant donné son retentissement sur l'état général de la malade
 - dans 3 cas (obs. N°15 - 16 et 21) nous avons ainsi déclenché l'avortement par perfusion de SYNTOCTINON.
 - dans 1 cas (obs. N°5) par l'administration de POST-HYPOPHYSÉ.
 - dans 1 cas (obs. N°3) par l'administration de METHERGIN après pose de lamineaires.
 - dans 1 cas enfin par la seule pose de lamineaires (obs. N°17)

Conduite à tenir au moment de l'avortement.

C'est essentiellement la surveillance et la correction d'une éventuelle hémorragie. Nous avons été ainsi conduit à faire une transfusion dans 3 cas (obs. N°15 - 17 - 31)

Conduite à tenir après l'avortement.

Comme dans tout avortement le risque est celui de rétention placentaire, source de complications ultérieures. Pour cette raison nous pensons qu'il est indispensable de pratiquer une révision utérine immédiate :

- soit par curetage digital : ce fut le cas 5 fois (obs. N°17 - 19 - 24 - 28 - 29).
- soit par curetage instrumental, à l'aide d'une grosse curette mousse : comme nous l'avons fait 15 fois (obs. N°1 - 2 - 3 - 4 - 6 - 9 - 12 - 13 - 14 - 18 - 25 - 26 - 27 - 30 - 31)
- soit par les 2 procédés successivement comme nous l'avons pratiqué à 8 reprises (Obs. N° 5 - 11 - 15 - 16 - 20 - 21 - 22 - 23).

Rappelons cependant la fragilité des utérus porteurs de mûles : c'est dire que l'évacuation utérine ou la révision doit être faite avec la plus grande douceur.

Pour obtenir une bonne rétraction utérine nous administrons systématiquement en fin de curetage 1 à 2 ampoules de ETHWGIN en I.V. (0,2 à 0,4 g.).

Par ailleurs nous pensons qu'il est bon d'instituer une antibiothérapie systématique pendant quelques jours afin de prévenir les accidents infectieux toujours possibles.

Enfin il faut penser à corriger une anémie éventuelle si cela n'a pas été fait auparavant.

Quand toutes ces précautions sont prises, on peut dire que les suites de l'avortement proprement dit sont simples. Dans notre série nous n'avons constaté aucune complication de l'avortement lui-même.

B -. Ultérieurement

C'est un problème de surveillance qui se pose :

- lorsque le taux de Prol ns tombe rapidement à 0 en moins de 2 ou 3 semaines, rien n'est alors à entreprendre pour la majorité des auteurs . La femme est considérée comme guérie, on se contentera alors de confirmer la guérison par un dernier titrage 1 mois plus tard. Cette éventualité s'est produite 21 fois dans la série que nous étudions.
- Cependant, certains préconisent un traitement préventif systématique du chorioépithéliome après un avortement mûlaire. Il s'agit en particulier de KAKU qui depuis 1960 a suivi 218 observations. Dans 54 cas, le traitement chimiothérapique a été institué devant l'un des 3 signes suivants :
 - . métrorragies.
 - . trophoblastose.
 - . taux de prolans élevé.

Aucun choriocarcinome n'a été relevé dans la série traitée par METHOTREXATE (et 2 chorioadénomes dans la série traitée par ENDONAN).

Entre 1955 et 1958 ce même auteur a suivi 175 cas de môles traitées par la seule évacuation utérine sans adjonction d'antimitotiques. Il avait alors observé :

9 chorioépithéliomes : 5,2 %
10 chorionadénomes : 5,7 %

KOCA, lui, a traité 67 cas de môle hydatiforme par l'association curetage + METHOTREXATE, et n'a observé aucune évolution maligne. Un groupe témoin de 42 malades fut traité par évacuation utérine sans adjonction de chimiothérapie. Dans ce dernier groupe, apparurent plusieurs chorioépithéliomes (nombre non précisé).

Une expérience analogue mais sur un nombre encore limité de cas a été tentée à MARSEILLE dans le service du Professeur SERMENT. Elle porte sur 15 cas :

- dans 11 observations, le METHOTREXATE a été prescrit de façon systématique 24 heures après l'évacuation utérine à la dose de 2 c/j pendant 20 j.

Il n'y a jamais eu d'incidents thérapeutiques.

L'évolution ultérieure a été satisfaisante. Les malades ont été revues pendant plus de deux ans. Les fonctions sexuelles ne semblent pas avoir été atteintes puisque 2 malades ont présenté une grossesse avec accouchement d'enfants normaux respectivement 18 et 20 mois après la cure de METHOTREXATE.

- dans 4 observations le METHOTREXATE a été prescrit devant la persistance des métrorragies, malgré l'évacuation utérine.

• dans 3 cas la dose a été identique à celle employée précédemment 2 c/j pendant 20 j.

• dans 1 cas une dose supérieure : 6 c, puis 4 c/j a été employée, c'est le seul cas où l'on ait observé des accidents de surdosage : lésions buccales - leucopénie - nécessitant la réduction rapide puis l'arrêt du traitement.

Dans les autres cas la tolérance a été excellente. L'évolution ultérieure a toujours été satisfaisante. Les métrorragies ont définitivement disparues et aucune élévation secondaire des prolans n'a été notée.

- cependant de nombreux auteurs en particulier BAGSHAVE trouve cette attitude abusive pour plusieurs raisons.

- 90 % des mûles n'ont pas de séquelles malignes.
- la possibilité de développement des résistances ultérieures au traitement

Pour sa part BAGSHAVE n'entreprend le traitement chimiothérapique que si les prolans restent élevés 2 à 4 mois après l'expulsion de la mûle, même si les signes cliniques ou histologiques font complètement défaut.

HERTZ et LI, eux, entreprennent le traitement 1 à 2 mois après l'expulsion de la mûle devant les mêmes critères.

D'autres auteurs sont partisans de s'abstenir de tout traitement pensant que les résidus mûlaires qui entretiennent la sécrétion d'hormone chorionique finissent par s'éliminer ou par mourir sans laisser de traces.

D'autres encore au contraire pensent qu'il vaut mieux faire un curetage lorsque la guérison tarde à venir. Le curetage permet pour résultat d'enlever un ou plusieurs résidus mûlaires adhérents à la muqueuse.

Toujours est-il que la guérison, éventualité de beaucoup la plus fréquente, ne pourra être affirmée qu'après descente de la courbe au dessous de 5 U chiffre d'excrétion possible de la gonadotrophine d'origine hypophysaire.

- Parfois cependant la courbe ne se normalise pas : le titre hormonal reste hésitant le diagnostic de chorioépithéliome ne peut être posé que :

- sur une remontée nette et notable de la courbe d'élimination hormonale.
- sur la seule persistance par trop prolongée d'un taux anormal même relativement peu élevé.

Il faut alors considérer la femme comme hautement suspecte de chorio-épithéliome ou de choriadénome destructeurs et alors même si le curetage à visée diagnostic est négatif, on ne doit pas retarder le geste thérapeutique.

II - TRAITEMENT DU CARCINOME EPITHELIOLE
ET DU CARCINOME DE L'UTERUS.

1) Le traitement était chirurgical (jusqu'en 1956 environ) hystérectomie totale + annexectomie bilatérale. BREWER sur l'étude de 122 cas obtenait des rémissions à 5 ans dans 31,5 % des cas, 19,2 % seulement pour les cas avec métastases et 41,4 % pour les cas sans métastase, les chiffres montrent bien l'efficacité toute relative de la chirurgie.

Pour améliorer ce sombre pronostic d'autres traitements adjuvants ont été essayés, tous décevants : la radiothérapie post-opératoire
les hormones
et même la thérapie immunitaire.

2) un pas important a été franchi avec l'avènement de la chimiothérapie. Celle-ci a été introduite par LI en 1956 et a été ensuite rapidement adoptée par HERTZ, ROSS, LEWIS. Son action en général palliative pour les autres tumeurs malignes est ici curative. Au début, le Methotrexate - premier cytostatique utilisé par LI - était administré aux patientes porteuses de métastases et inopérables ; puis il fut employé comme adjuvant au traitement chirurgical. Devant les succès des premiers traitements, les patientes sans métastases bénéficièrent progressivement de la chimiothérapie. On évitait ainsi une hystérectomie à des femmes jeunes désirant des enfants.

Les auteurs parlent en général de rémissions complètes et non pas de guérison car un nombre réduit de cellules tumorales viables peut échapper longtemps à tous les moyens d'investigation. La rémission est complète lorsque tous les symptômes cliniques, radiologiques et biologiques ont disparu.

Les résultats obtenus par HERTZ durant l'étude porte sur 113 cas montrent 72 % de rémissions complètes à 5 ans et CHUN sur 171 cas : 77 % de rémissions complètes à 5 ans. Par comparaison, BREWER obtenait 31,5 % de rémissions complètes à 5 ans, par le traitement chirurgical.

V. GONNETTI a réuni 390 cas de tumeurs trophoblastiques malignes dans la littérature mondiale, traitées uniquement par la chimiothérapie et 358 cas traités par l'association chimiothérapie + chirurgie. Les résultats montrent que la chirurgie n'améliore pas les résultats.

		Rémissions complètes sans	Rémissions partielles	Insuccès
Chimiothérapie	390	55,1 %	17,9 %	25,1 %
Chimiothérapie + chirurgie	358	51,3 %	10,8 %	35,7 %

3) Malgré tout la chirurgie reste indiquée.

- Pour les patientes répondant mal à la chimiothérapie ou présentant une intolérance aux drogues. Dans ces cas il ne faut pas retarder l'intervention qui mène souvent la rémission complète que n'a pas obtenue la chimiothérapie seule.
- pour les patientes à l'état pré-oncogénique et qui ne désirent plus d'enfant la chimiothérapie doit alors précéder l'intervention chirurgicale.

4) Éléments de pronostic

Les principaux éléments de pronostic sont :

- la présence ou l'absence de métastases ; les rémissions varient entre 92 et 55 % des cas, lorsqu'il n'y a pas de métastases et entre 59 et 40 % s'il y en a.
- la durée de la maladie avant le début de traitement, les résultats étant d'autant meilleurs qu'il a été pris précocément.
- la localisation des métastases : les métastases pulmonaires et vaginales sont les plus sensibles à la chimiothérapie.

A -. LES CYTOSTATIQUES UTILISES

1°) le METHOTREXATE

Cet antimétabolite, antagoniste de l'acide folique, inhibiteur de la synthèse des précurseurs des acides nucléiques est le plus largement utilisé.

Il importe de s'assurer avant, pendant et après le traitement de l'intégrité des fonctions rénales et hépatiques.

Il peut être utilisé par V.O. ; I.V. ; I.M. à la dose quotidienne moyenne de 25 mg pendant 5 jours soit 125 mg par cure. Les cures étant espacées de 10 à 20 jours.

Des accidents peuvent survenir : outre son action dépressive sur les lignées sanguines qui nécessite une surveillance attentive de la N.F.S., d'autres troubles peuvent apparaître : stomatite - gingivite - nausées - vomissements - diarrhée - ictère et même une alopecie au sujet de laquelle il est bon de rassurer la malade... les cheveux repousseront en effet au bout de quelques mois.

En cas de surdosage du METHOTREXATE, on doit administrer son antagoniste l'acide folique : 1 injection de 10 mg puis de 5 mg/j lorsque les signes toxiques s'atténuent

2°) les autres cytostatiques sont indiqués :

- lorsque les fonctions rénales ou hépatiques sont altérées.
 - en cas de résistance à la chimiothérapie par le METHOTREXATE les critères étant :
 - . la non régression ou la croissance de la tumeur.
 - . l'absence de modifications ou l'ascension du taux des prolans après 2 cures.
 - en présence d'effets toxiques sévères du METHOTREXATE les plus utilisés sont :
 - . l'ACTINOMYCINE D administré par voie I.V. à raison de 0,5 mg pendant 5 jours. Sa toxicité se manifeste sous forme de troubles digestifs - de pigmentation cutanées - de toxicité médullaire.
- Ses résultats sont superposables à ceux du METHOTREXATE.

- LA VINCALENCOBlastine sa toxicité est surtout hématologique et parfois neurologique sous forme de polynévrite.
HERTZ l'administre en cures de 5 j sous forme d'1 injection matin et soir de 3 à 6 mg dans la tubulaire d'une perfusion.
- LE PURINETHOL s'administre PO à raison de 600 à 800 mg/j. Sa toxicité est surtout hématologique. Cependant des ictères et des troubles gastro-intestinaux ont été signalés.

B - SCHEMAS DE TRAITEMENT

1°) Schéma classique de HERTZ et LI

Cures intermittentes de 5 j, à raison de 10 à 30 mg de METHOTREXATE par jour soit 100 à 125 mg/cure.

Il faut respecter des intervalles de 10-15-21 jours entre les cures pour que disparaissent complètement les effets toxiques du traitement.

Il faut répéter les cures tant que persistent des signes cliniques, radiologiques ou biologiques de la tumeur.

Il est indiqué de procéder à 2 ou 3 cures d'entretien ou de consolidation après disparition de tous les signes.

La majorité des rémissions survient après 5 - 6 cures (HERTZ 1 -> 11 cures)

2°) VECCHIETTI associe volontiers le METHOTREXATE (15-20 mg/j) au PURINETHOL (2,5 mg/kg/j), VECCHIETTI est partisan avec BIGGIAVE et WILDE qui en ont été les promoteurs, des perfusions intra-artérielles régionales :

Le cathéter est introduit dans l'artère fémorale et poussé dans l'aorte abdominale au dessus de la bifurcation. Il s'agit de perfusions de 25-50 mg/j de METHOTREXATE.

Ces cures durent 7 j, chaque cure est suivie d'une pause de

8 jours environ. Le plus souvent 4 à 8 cures sont indispensables. Le traitement étant poursuivi 4 à 6 semaines après disparition des signes biologiques.

21 cas ont été ainsi traités (recul > 3 ans) dans tous les cas rémission complète. Les signes de toxicité ont été négligeables : leucopénie transitoire et modérée, pas de thrombocytopénie, ni de stomatite, ni d'alopecie.

Dans les suites, 8 grossesses ont évolué normalement Mais cette technique ne s'applique qu'aux cas où le chorioépithéliome paraît se limiter au petit bassin.

C O N C L U S I O N S

Tout d'abord en ce qui concerne sa fréquence, la môle ne semble pas tout à fait aussi rare qu'on a bien voulu le dire. Rappelons le chiffre de 2,5 môles pour 1 000 grossesses que nous trouvons dans notre série.

Cependant, le diagnostic de môle reste difficile : cela vient de deux faits : on pense trop peu à la môle, sa symptomatologie est banale du moins au début de son évolution. En effet, les métrorragies évoquent un avortement banal.

S'il existe une disproportion entre le volume utérin et le terme présumé de la grossesse ou des signes toxiques, ceux-ci sont facilement rapportés à une grossesse gémellaire ou à une erreur de calcul sur l'âge de la grossesse.

Aussi faut-il insister sur la possibilité de môle quand au cours du 1er trimestre de la grossesse on observe une ou plusieurs des signes suivants :

- métrorragies
- anomalie du volume utérin.
- kystes ovariens.
- syndrome de toxémie gravidique.

Quant aux résultats de l'investigation biologique, ils montrent l'inutilité des dosages des stéroïdes urinaires : ces derniers confirment en effet l'évolution anormale de la grossesse sans toutefois faire avancer le diagnostic.

Le dosage des Prolans, par contre, s'il ne permet pas toujours

de conclure est souvent un argument précieux sinon formel en faveur du diagnostic. Aussi faut-il demander cet examen dès les premiers signes car le taux risque de diminuer ultérieurement si la môle meurt.

Cependant les cas ne sont pas rares où la clinique et la biologie ne suffisent pas à poser le diagnostic... Ainsi sur les 31 cas observés dans notre série, 7 cas sont de découverte purement histologique et bien que tous ces cas aient eu des suites simples cela ne retire pas sa valeur diagnostique à l'examen histologique systématique du produit de tout avortement, même provoqué. Par ailleurs, l'examen histologique permet d'avoir une idée du pronostic la surveillance ultérieure étant d'autant plus étroite qu'il s'agit d'une môle active.

En ce qui concerne l'évolution, nous avons vu l'absolue nécessité de la surveillance régulière des Prolans. S'il ne semble pas y avoir de rapport entre taux de Prolans initial et malignité (obs N°15-17-20-21) on peut se demander si le chiffre élevé trouvé ne traduit pas une virulence particulière du tissu trophoblastique : en effet, nous avons constaté dans ces cas une lenteur particulière du retour à la normale des Prolans.

Pour ce qui est des conséquences sur l'avenir génital de la femme, nous avons vu qu'un avortement molaire banal ne grevait en rien cet avenir :

- 7 de nos malades ont eu par la suite un ou plusieurs enfants.
- 2 d'entre elles ont à nouveau présenté une interruption gravidique mais sans aucun signe de dégénérescence molaire cette fois.
- aucune n'a présenté de récidive.

A propos des 2 cas de môle disséquante (obs N°11 et 16) et du cas de chorio-épithéliome (obs N°25) que nous avons présenté, plusieurs points sont à retenir :

- Tout d'abord la nécessité d'une grande prudence en matière de pronostic, car la distinction : môle disséquante - chorioépithéliome est difficile en l'absence de métastases.

Môle disséquante et chorioépithéliome peuvent, en effet, être enchassés dans le myomètre et par conséquent être inaccessible à la curette. Sans oublier-même si le fait est rare - (Hertig lui-même n'en connaît qu'un cas) - qu'un authentique chorioépithéliome peut compliquer une môle invasive (obs N°25).

Cette même observation (N°25) met en évidence la nécessité d'une surveillance prolongée, une évolution maligne tardive étant possible (ici délai d'un an et demi).

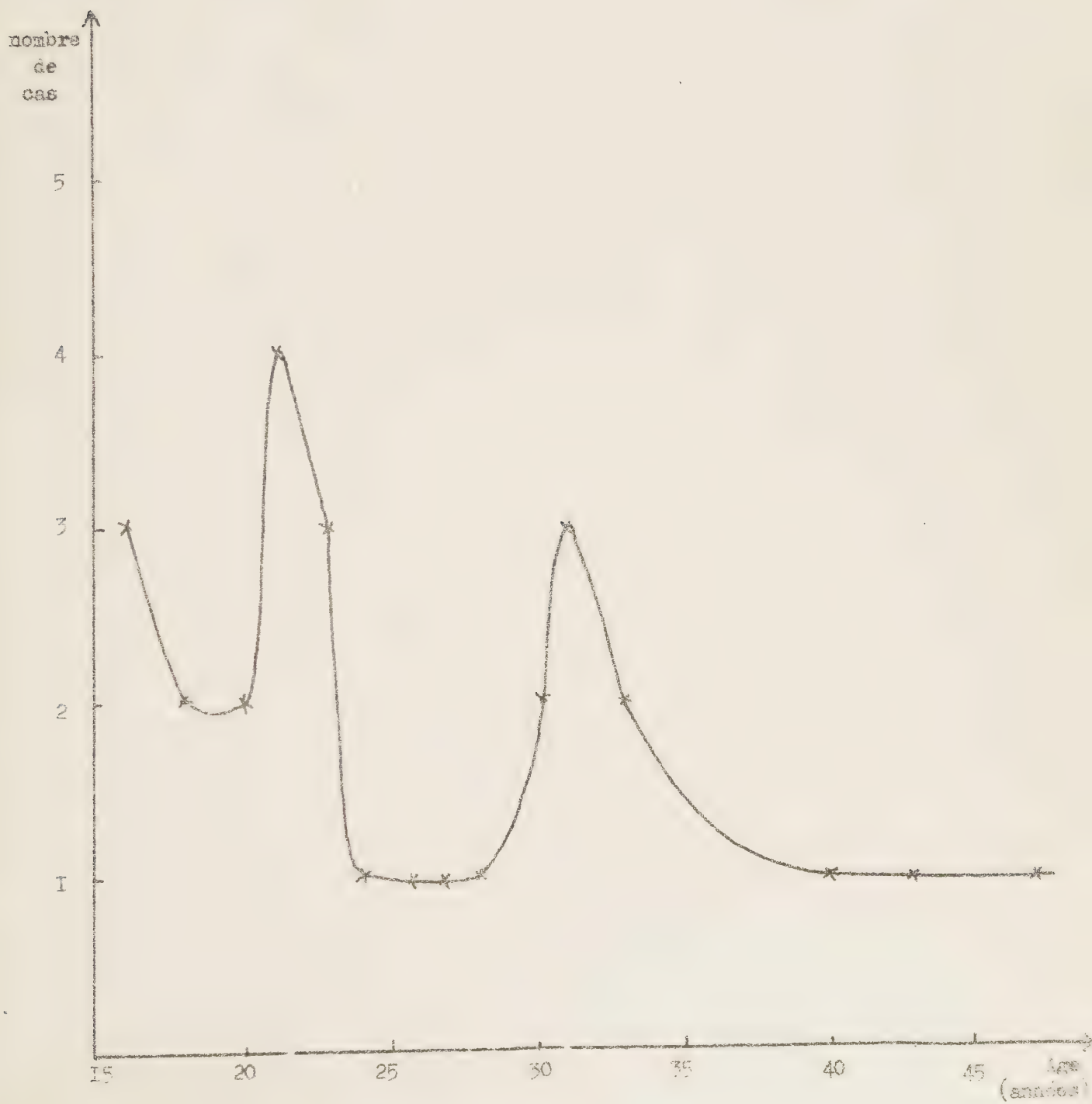
Le diagnostic différentiel : môle disséquante - chorioépithéliome étant souvent difficile, pour ne pas dire impossible, la chimiothérapie semble indiquée dans le but de prévenir un éventuel chorioépithéliome. Ce traitement préventif s'appliquant uniquement aux formes suspectes et non pas à toutes les môles, comme dans les exemples cités ce qui est peut être excessif... Cela, à condition bien sûr, que l'examen ait été pratiqué par un histologiste très averti.

Si des complications surviennent : métrorragies, augmentation des Prolans malgré la chimiothérapie ou intolérance aux drogues, alors seulement on aura recours à la chirurgie.

Alors seulement - ironie du sort - on peut connaître, par l'examen de la pièce opératoire, la variété de la maladie trophoblastique qui a été traitée...

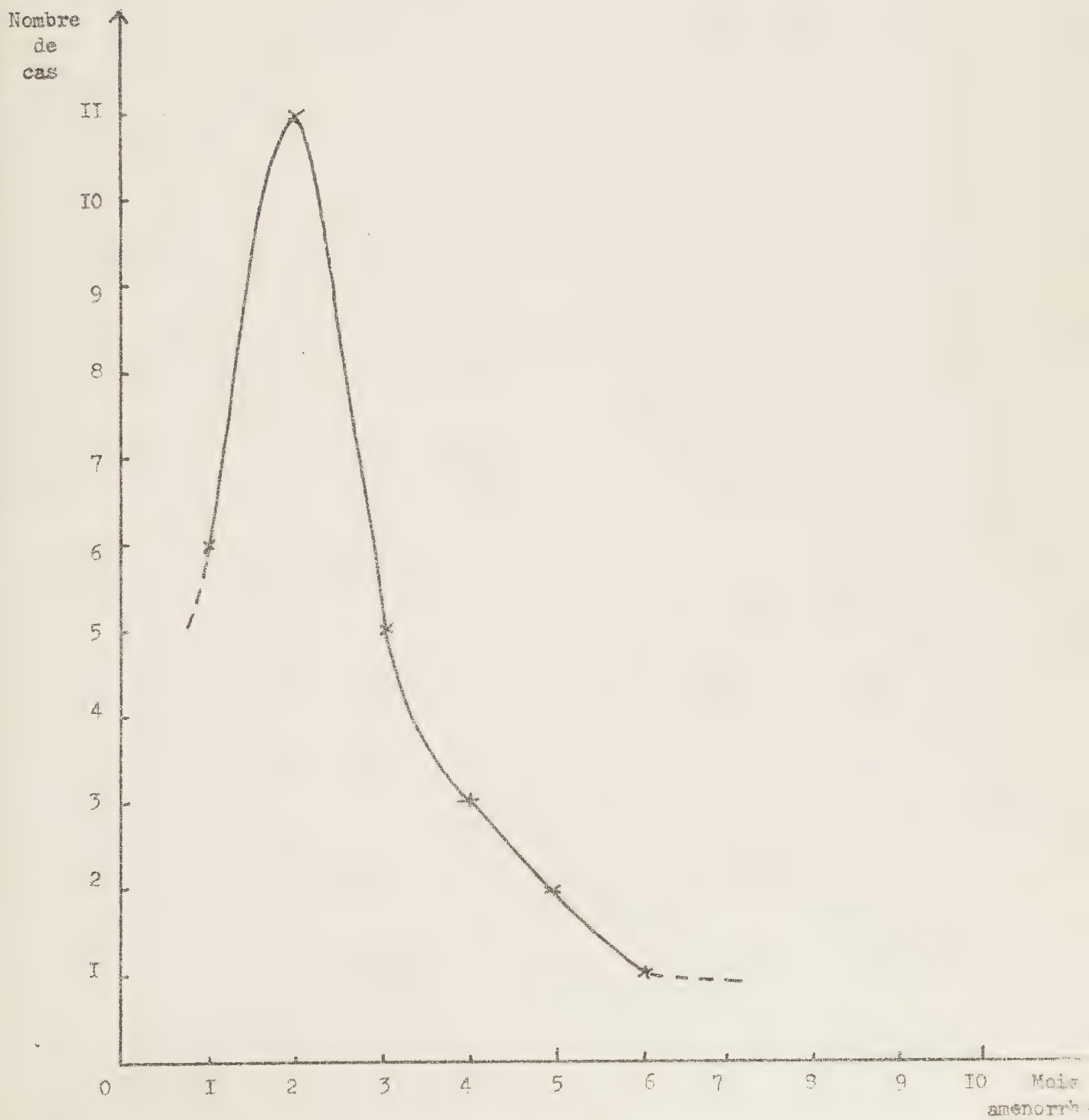
NOMBRE DE CAS DE MOLES EN FONCTION DE L'AGE DES FEMMES.

COURBE A.



APPARITION DES METRORRAGIES.

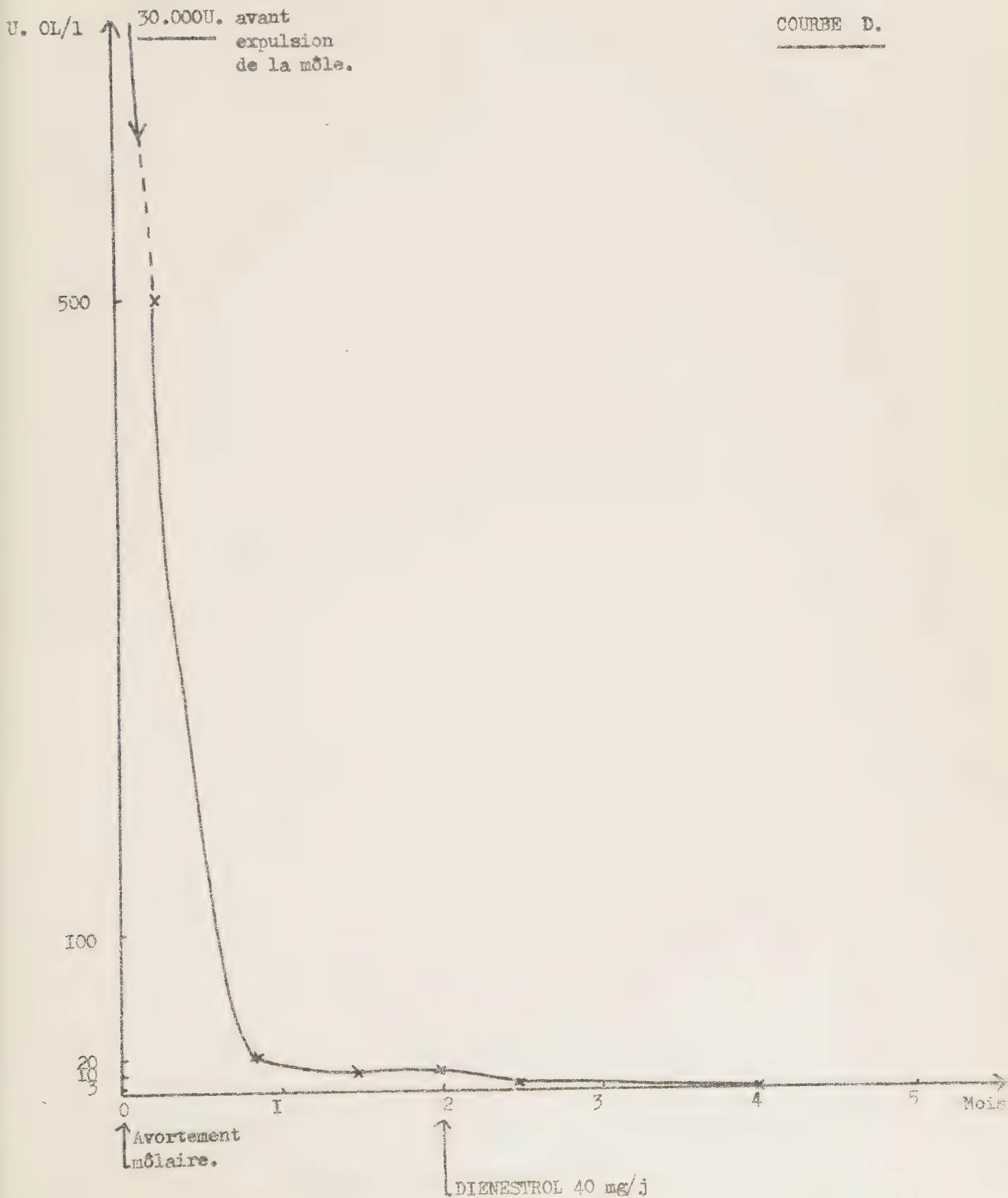
COURBE B.

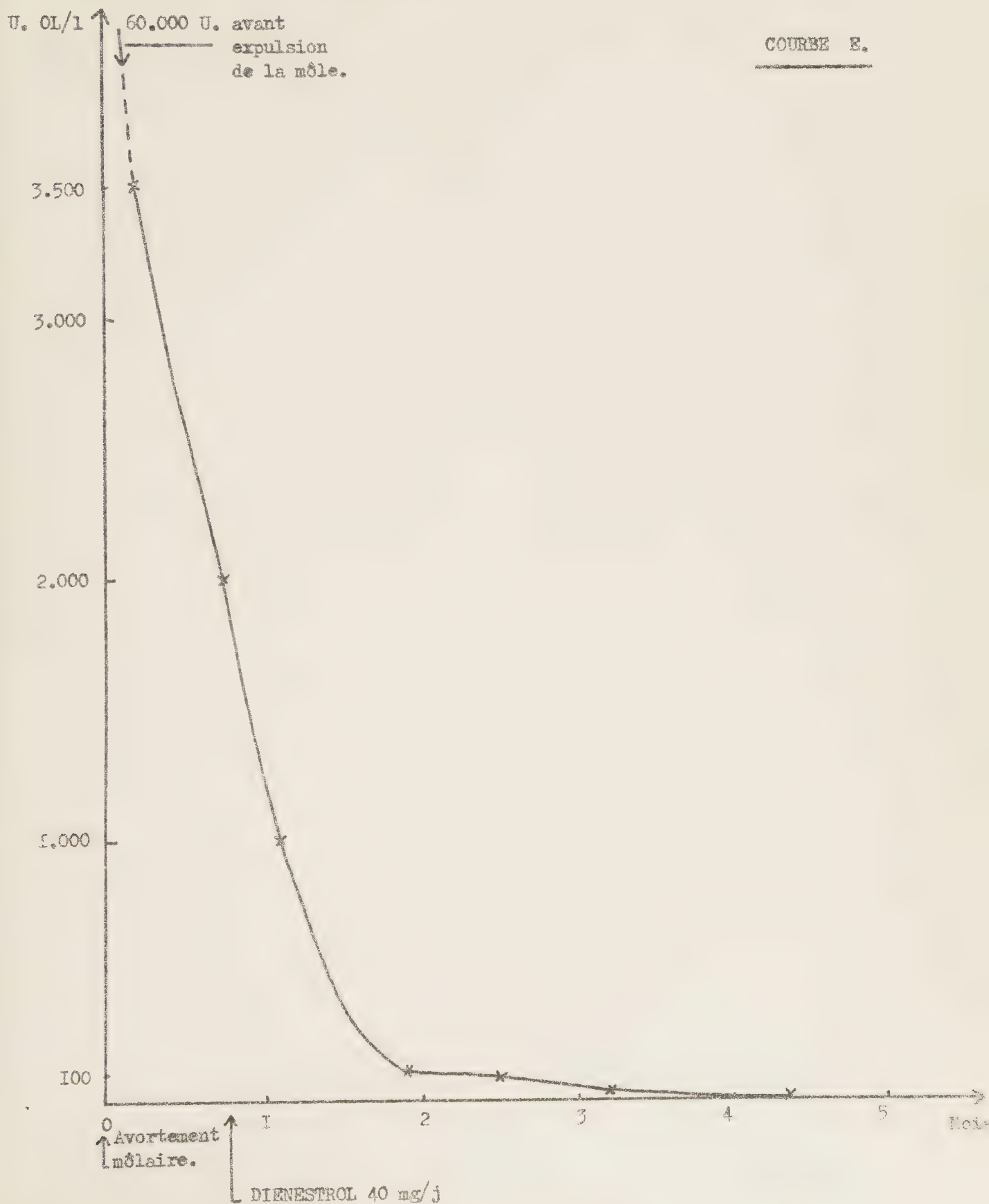


TABLÉAU C
=====

Obs	Taux initial de Prolans (avant expulsion)	Mois	Traitement Ultrérieur	Evolution Ultrérieure	Produit de l'avortement
1	30 000	4		3 accouche- ments Nx 3 F.C. à 2 mois sans dé- génères- cence môle laire	920 g môle
2	20	12		R.A.S.	môle + Nécrosée
9	350	9 1/2		2 accouche- ments Nx	250 g type I - II
11	50 000	2 1/2		MOLE DISSE- QUANTE h. morragie - hystérectomie	1 040 g môle active
15	80 000	4	DIENESTROL	Voir Courbe D	1 000g type II III. Eclampsie Syndrome toxique
16	15 000	5		MOLE DISSE- QUANTE - Hémor- ragie-hysté- rectomie	2 000 g môle active. Albumi- ne + syndrome toxique
17	60 000	2 1/2	DIENESTROL	Courbe E	1 500g type II III - Syndrome toxique
20	80 000	1 1/2	DIENESTROL	Courbe F	950g type III IV
21	70 000	5 1/2			850g type III
30	5 000	2			Curçtage biop- sique - type II

COURBE D.





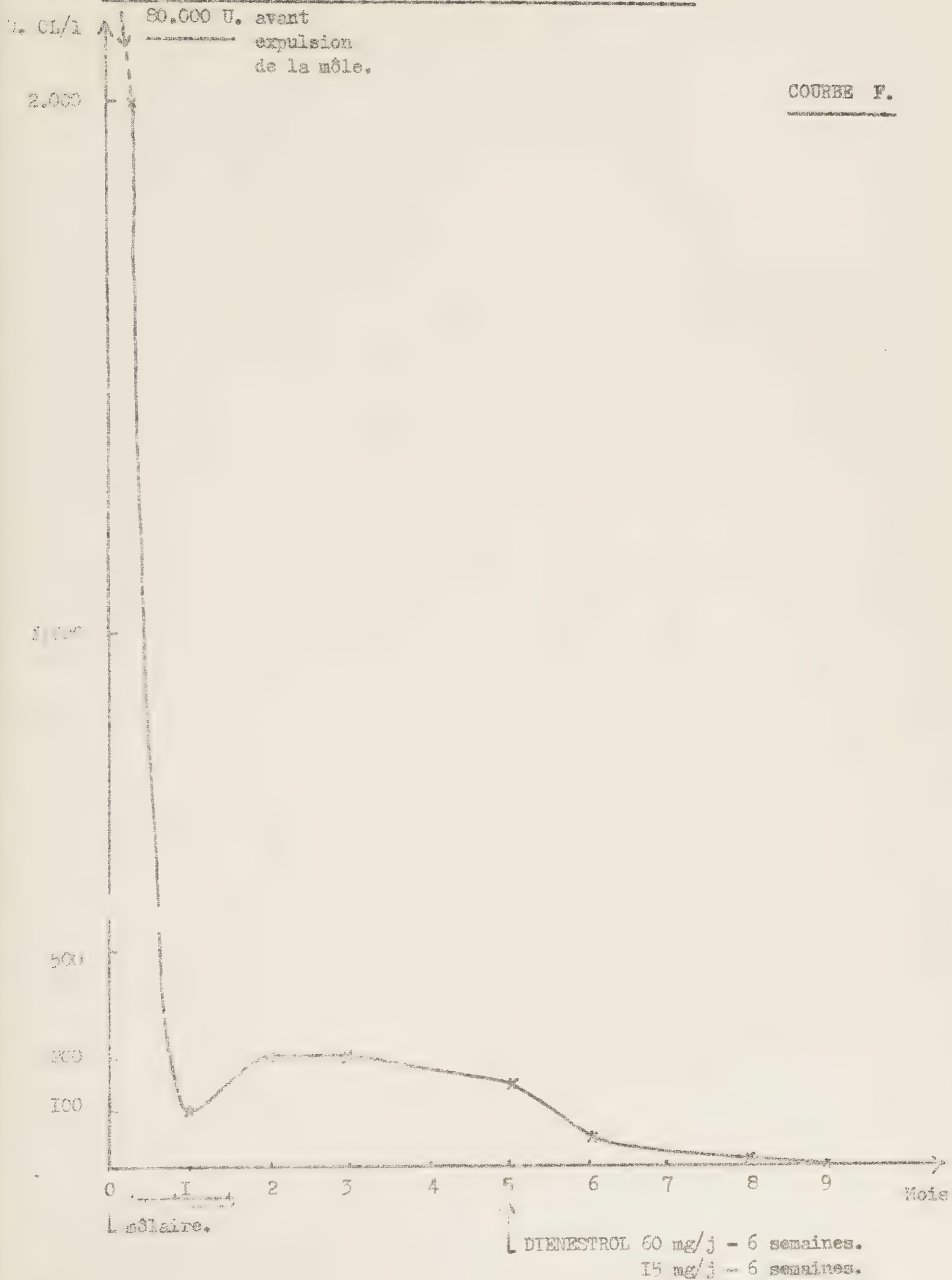
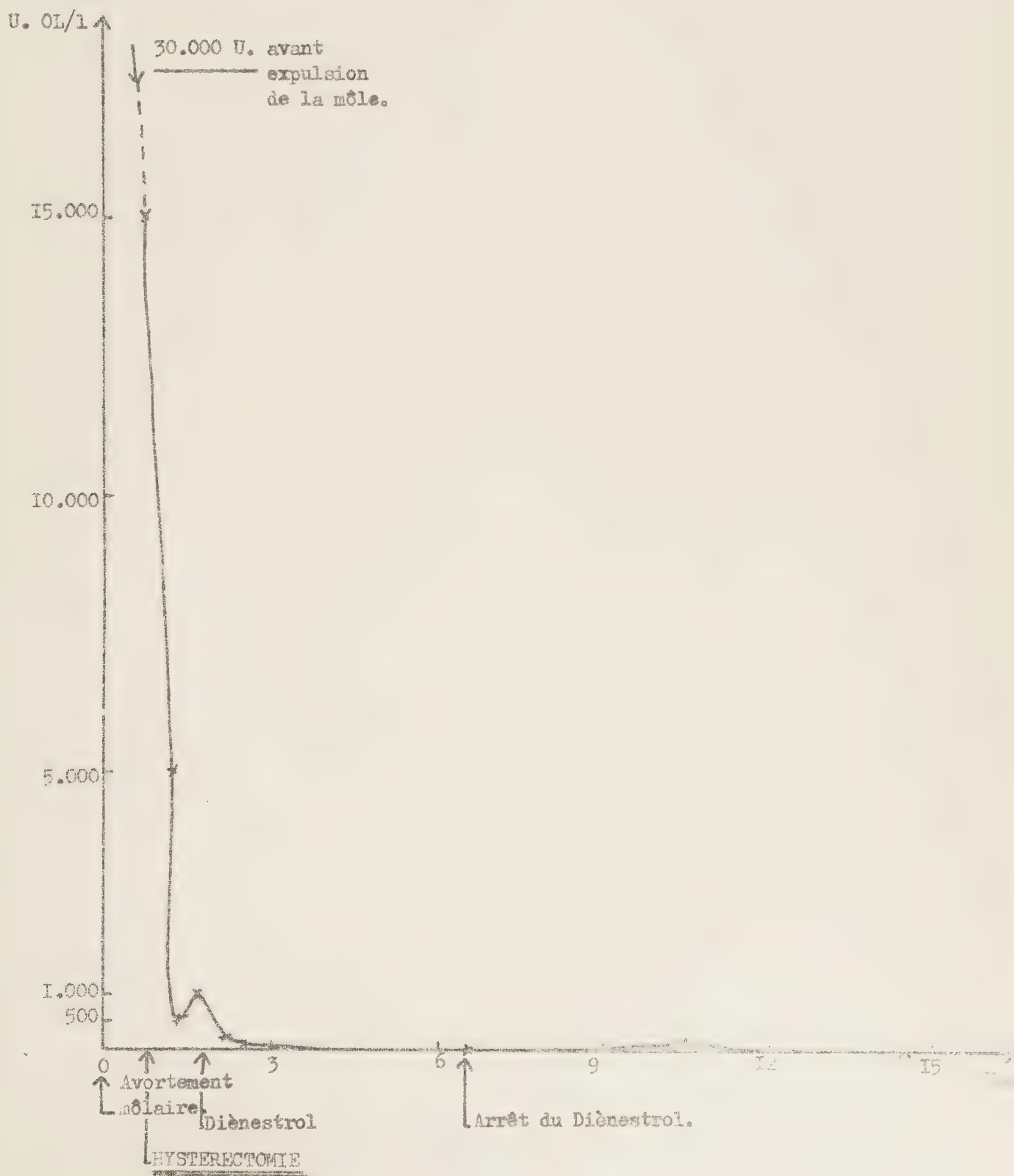


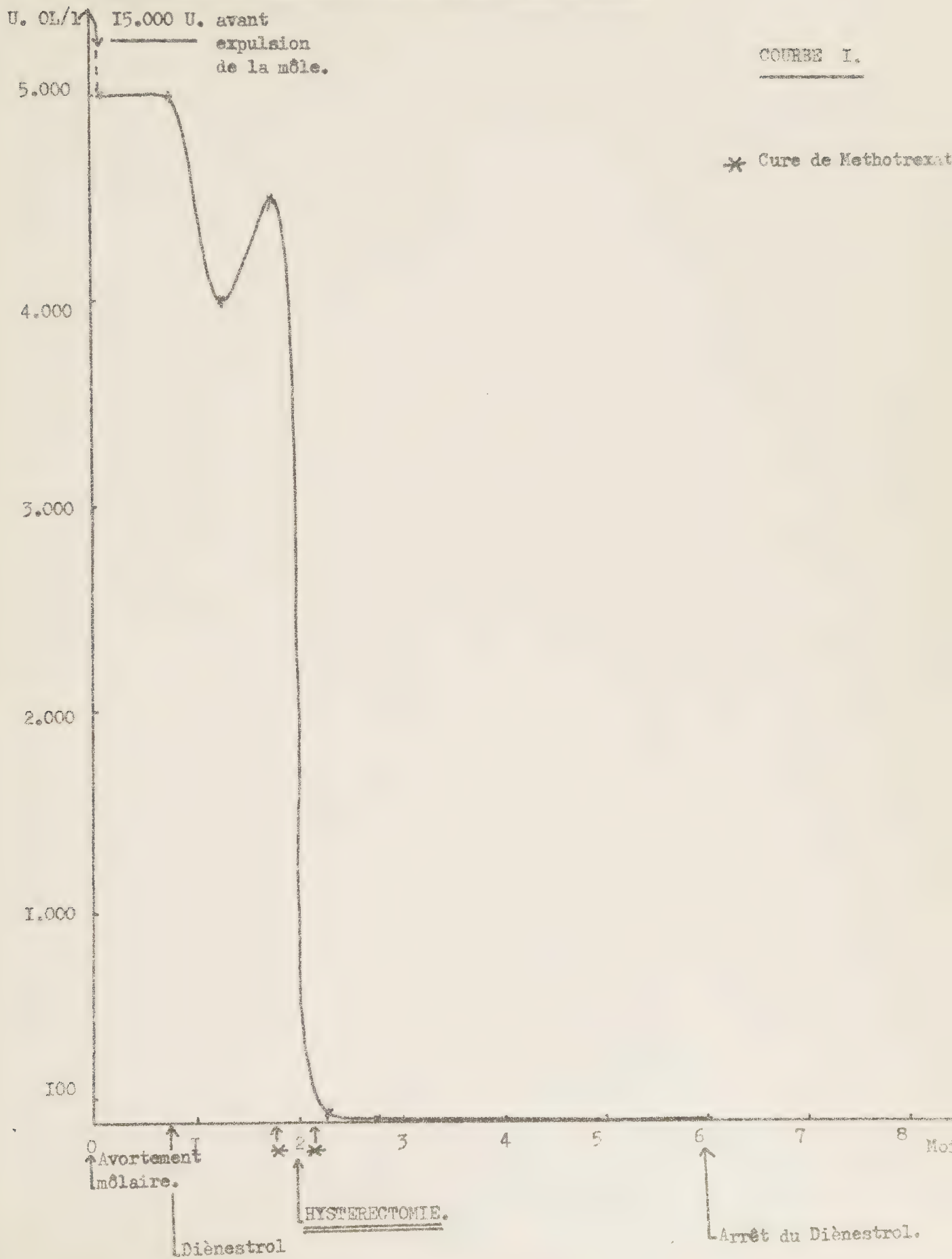
TABLEAU G

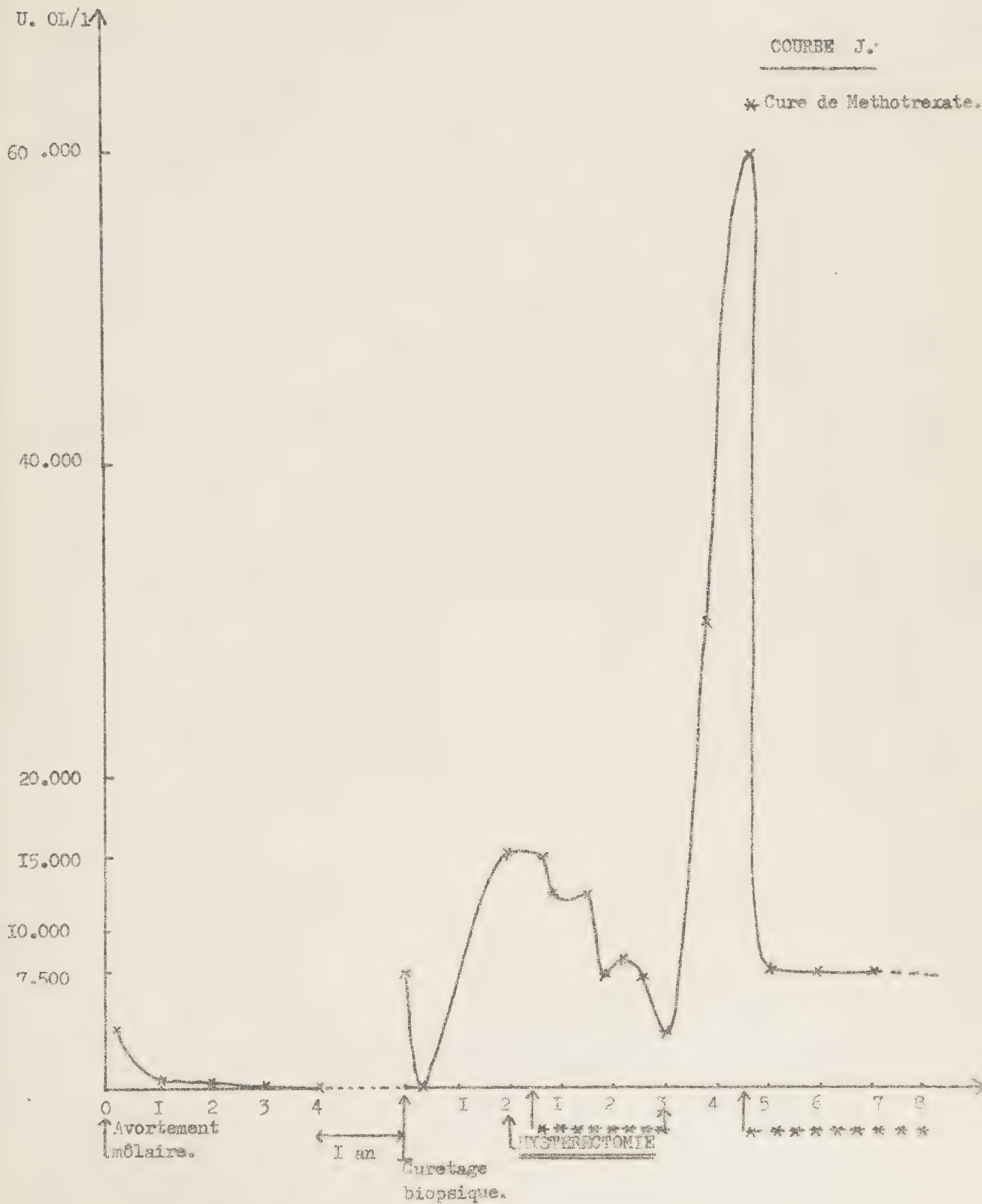
DOSAGES HORMONAUX URINAIRES

OBS.	TERMI	CORTEICINE g/24 h	PREGNANDIOL mg/24 h	PHENOL STEROIDES g/24 h
23	30 mois	0,87	4,5	190
	4e "	0,90	4,5	105
24	6 m 1'	0,95	5	95
28	6 "	1,22	9,5	
	29 SEM.	0,99	8,5	980
	31 "	1,24	8,5	1350
29	4 m.	0,47	5	120
	5 "	0,60	2	25

COURBE H.







B I B L I O G R A P H I E

- 1 -. ATWOOD K.D. and ARKIN M.
"Embolism of the lungs by trophoblast."
J. Obst. and Gynaec. Brit. Commonwealth, 68, 611 - 1961
- 2 -. BAGSHAVE K.D. and WILDE C.E.
"Infusion therapy for pelvic trophoblastic tumors"
J. Obst. and Gynaec/ Brit. Commonwealth. 71 , 565 - 1964
- 3 -. BAGSHAVE K.D. and MAC DONALD J.H.
"Treatment of choriocarcinoma with a combination of cytotoxic drugs"
Brit. Med. J. 2, 426 - 1960
- 4 -. BAGSHAVE K.D. ; WILDE C.E. ; and ORR A.H.
"Radioimmuno assay for human chorionic gonadotrophins and
luteinizing hormones"
Lancet ; 1118 - 1966
- 5 -. BAGSHAVE K.D.
"Traitement du choriocarcinome"
Gynécologie pratique - 1967 - N°6 - p. 555/568
- 6 -. BERT A.J.
"Chorio-épithéliome"
Semaine des Hôpitaux - 1967 - p. 1441
- 7 -. BULL A.J.
"Hôte suspecte, chorio-épithéliome et METHOTREXATE"
Bulletin Féd. Soc. Gyn. et Obst. Langue Fsc. 1963 - t.XV
N°5 - p. 595-605

- 8 -. BRET A.J. et CREPINET J.
" Les maladies du chorion. Chapitre concernant le chorioépithéliome"
EMC - Mise à jour 1967.
- 9 -. BRET A.J. ; LEGROS R. ; COIFFARD P. ; BRODI L. ; de BRUX J. ;
DUPERRA et DENAY Cl.
"Môle et chorio-épithéliome"
Rev. Fsc de Gyn. et Obst. - 1962 - p. 57
- 10 -. BRET A.J. et CREPINET J.
"Chorio-épithéliome utérin"
Europa Medica - septembre 1966
- 11 -. BREWER J.I. ; RHINEHART J.J. and DUNBAR R.W.
"Choriocarcinoma : report of five and more years survival from
Albert Mathieu chorio-épithelioma Registry"
Amer. J. Obst. Gyn. - 81, 574 - 1961.
- 12 -. BREWER J.I. ; SMITH R.T. and PRATT G.B.
"choriocarcinoma : absolute five years survival rates or 122
patients treated by hysterectomy"
Amer. J. Obst. Gyn. 85, 841 - 1963
- 13 -. BREWER J.I. ; GERBI A.B. ; SKOM I.H. ; NAGLE R.G. and TOROIC E.E.
"Chimiotherapy in trophoblastic disease"
Amer. J. Obst. Gyn. 90, 566 - 1964
- 14 -. BROUET ; CHRETIEN ; ROUSSEL
"Les chorio-épithéliomes intra-thoraciques"
I vol. 96 p. Expansion Edit. 1959

15 -. BRUNIQUEL M.G.

"Maladie trophoblastique d'allure maligne post-molaire : traitement conservateur utérin par perfusions hypogastriques de METHOTREXATE chez une femme de 20 ans"

Bull. Fed. Gyn. Obs. v.18, N°2 ; p. 163-167

16 -. CARCASSONNE Y. et coll.

"Traitement des tumeurs trophoblastiques par le METHOTREXATE".

Bull. Fed. Sté Gyn. Obst. - 1969 - V.21 N°3 - p. 275-278

17 -. CARTOUX G.

"Contribution à l'étude et au traitement de la môle hydatiforme"

Gyn. and Obst. 1955, 54 (N°5) - p.638-646

18 -. CHIEN TIEN HSEU ; CHUNG HSUAN LAI ; CHE LANG CHANGGHIEN et
BIN CHUAN CHANGGHIEN

"Môles hydatiformes à répétition"

Amer. J. Obst. and Gyn. - 1964, Vol. 87, N°4, p.543-547

19 -. DINH-VAN-TUNG and CAO-XUAN-AN

"Traitement complémentaire du chorio-épithéliome et de la môle invasive par le METHOTREXATE"

Gyn. Obst. - 1964 - T.63 - N°3 - p. 387-396

20 -. DRIEU

"Chorio-épithéliome - Môles hydatiformes"

Thèse Med. PARIS - 1957- N°1102 90-973

21 -. ECALLE et BRIANT

"Les résidus molaire "

Gyn. Obst. - 1953 - 52 (N°1) - p. 34-42

22 -. GUERIGUIAN

"Chorio-épithéliome - Dosages des gonadotrophines chorioniques -
Pregnandiol - Oestrogènes."

90 973 - 1965 N°512

23 -. HERTIG

"Human trophoblast"

1968 - 1vol.

24 -. HERTIG et MANSELL

"Tumors of the femal sex organs - Hydatiform môle and chorio-
carcinoma"

Published by the Armed Forces Institute of Pathology -
Washington - 1956 - 1 vol.

25 -. HERTZ R. ; LEWIS J. ; LIPSETT M.B.

"Five years experience with chemotherapy of metastatic chorio-
carcinoma and related trophoblastic tumors in women"

Amer. J. Obst. Gyn. 82 - 631 - 1961

26 -. HERTZ R. ; ROSS G.J. ; and LIPSETT M.B.

"Chemotherapy in women with trophoblastic disease : chorio-
carcinoma, chorio denoma destruens and complicated hydatiform
mole."

Ann. N.Y. Acad. Sc. - 114, 881 - 1964

27 -. HINGLAIS H. et HINGLAIS M.

"Dosage du Prolan B chez la femme enceinte - Technique -
Application - Interprétation"

Sem. Hôp. Paris - 1950 - 26 - p. 71-79

28 -. HINGLAIS H. et HINGLAIS M.

"Preuves biologiques de la diffusion et de la persistance de vestiges trophoblastiques après évacuation de l'oeuf jeune normal."

Sem. Hôp. Paris - 30 septembre 1953 - 29 N°58 - p. 2838-2840

29 -. HINGLAIS H. et HINGLAIS M.

"Projet de nomenclature et classification concernant le chorio-épithéliome"

Soc. Biol. Avril 1952 , 146 (N°7-8) - p. 520-521

30 -. HUNTERS and DOCKERTY H.B.

"Choriocarcinoma"

Obst. Gyn. - 54 - 598 - 1955

31 -. LAURES

"Quinze cas de Môle"

Thèse Bordeaux 1958 N°91 -91-138

32 -. LEPAGE ; KLEIN ; SCHRAMM

"A propos des suites d'une môle"
(Myométrie syncytiale post-molaire)

Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. Fse - 5 (N°1) - 1953 - p. 36-43

33 -. MAILHAC

"Contribution à l'étude de la môle hydatiforme"

Thèse Paris - 1964 - N°371 - 90-973

34 -. MÜLLER F. ; LEVY J. and MELCHIOR J.

"Chorioépithéliome" - Précis d'obstétrique

Masson et Cie - 276 - 1961

- 35 -. NUTTER A.
"Tumeurs utérines d'origine placentaire"
Gynécologie - 412 - 1949 - Coll. Med. Chirurgicale
- 36 -. NOVAK E. and SEAH C.S.
"Choriocarcinoma of the uterus - Study of 74 cases from the
Mathieu Memorial Chorioepithelioma Registry"
Amer. J. Obst. Gyn. - 67 - 973 - 1954
- 37 -. NOVAK E; JONES G.S. ; JONES H.W.
"Diseases of the trophoblast"
Textbook of Gynecology - 540 - 1965
- 38 -. PAILLER
"Contribution à l'étude de la môle hydatiforme"
1965 - N°208 - p. 91-138
- 39 -. FIGEAUD et GARNIER
"A propos de 25 cas de mûles hydatiformes"
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. Fse - 4 N°1) - 1952 - p. 123
- 40 -. FING YEN WEI and PBI CHUAN OUYANG
"The use of METHOTREXATE in the treatment of trophoblastic
disease especially choriocarcinoma".
American J. Obst. Gyn. - 1967 - V. 98 N°1 - p. 79-84
- 41 -. REVIAZ et ISLER
"Choriocarcinome et maladie du trophoblaste"
Revue Médicale - Suisse Romande - 1969 - p. 565-587

42 -. SCHOCKAERT J.A.

"Les chorioépithéliomes"

Sem. Hôp. Ann. Chirurgie - 12 (N°3-4) fév. 1958 - p. C 131

43 -. STOCKHAMPTER H.

"L'aspiration endométrine, une technique récente pour l'évacuation des mûles hydatiformes".

Med. Hyg. - 807 - 12 - 1968

44 -. VECCHIETTI G.

"Gli antemetaboliti nel trattamento dei tumori maligni dell'apparato genitale femminile".

Ed. Cedam - Padova - 1967 -

45 -. VOGLER ; HUGLEY ; KERR and ATLANTA

"Toxicity and antitumor effect of divided doses of METHOTREXATE"

Archives of Internal Medicine - 115 , 285 - 1965

46 -. WILSON R.B. ; BEECHAN C.T. et SYMONDS R.E.

"Conservative surgical management of choriadenoma destruens"

Obs. and Gyn. - 1965, vol. 26 - p. 914.

